

ANNÉE 1944

THÈSE

N° 387

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Victor GÉRARD-DEPREZ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
né le 27 Janvier 1914, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 18 Octobre 1944

L'URICÉMIE

DANS

LES AFFECTIONS SANGUINES

PRÉSIDENT : M. le Professeur Noël FIESSINGER

PARIS
IMPRIMERIE CHANTENAY

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : GÉRARD-DEPREZ,

Prénom : Victor-Auguste.

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance : 18 Octobre 1944.

Numéro d'ordre :

1

GÉRARD-DEPREZ (Victor-Auguste). — L'uricémie dans les affections sanguines. — Paris, Imprimerie Chantenay, 1945, in-8°, 112 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N° ...).

2

GÉRARD-DEPREZ (Victor-Auguste). — L'uricémie dans les affections sanguines. — Paris, Imprimerie Chantenay, 1945, in-8°, 112 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N° ...).

3

GÉRARD-DEPREZ (Victor-Auguste). — L'uricémie dans les affections sanguines. — Paris, Imprimerie Chantenay, 1945, in-8°, 112 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N° ...).

4

GÉRARD-DEPREZ (Victor-Auguste). — L'uricémie dans les affections sanguines. — Paris, Imprimerie Chantenay, 1945, in-8°, 112 pages.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1944, N° ...).

ANNÉE 1944

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Victor GÉRARD-DEPREZ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

né le 27 Janvier 1914, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 18 Octobre 1944

L'URICÉMIE

DANS

LES AFFECTIONS SANGUINES

PRÉSIDENT : M. le Professeur Noël FIESSINGER

PARIS
IMPRIMERIE CHANTENAY

1945

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE
Physiologie.....	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	GASTINEL
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAIL- LIS
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON
Médecine légale.....	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	JUSTIN-BESAN- CON,
	ABRAMI
Clinique médicale.....	FIESSINGER
	HARVIER
	P.-VALLERY- RADOT
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRÉ
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVAS- TINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE
	CADENAT
Clinique chirurgicale	MONDOR
	QUENU
	BROCC
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique urologique	CHEVASSU
	PORTES
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL
	VIGNES
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF
Clinique thérapeutique médicale.	LOEPER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SÈNÈQUE
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale.....	N...
	DOGNON
	GIROUD
Professeurs sans chaire	JAYLE
	OLIVIER
	SEZARY
	VERNE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale
BARIÉTY.....	Pathologie médicale
BERNARD Étienne.	Pathologie médicale
BONNET	Bactériologie
BOULIN	Pathologie médicale
BROUET	Pathologie médicale
BULLIARD.....	Histologie
CACHERA.....	Pathologie médicale
CORDIER	Anatomie
COSTE	Pathologie médicale
COUVELAIRE (Roger).	Urologie
DELARUE	Anatomie pathologique
DELAY	Pathologie médicale
DEGREZ (H.)...	Physique
DESOILLE.....	Médecine légale
DIGONNET	Obstétrique
DOGNON.....	Physique
FEVRE	Pathologie chirurgicale
FUNCK-BRENTANO.	Pathologie chirurgicale
GALLIARD.....	Parasitologie
GARCIN	Pathologie médicale

MM.

Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique
DE GENNES....	Pathologie médicale
HAGUENAU....	Pathologie médicale
LACOMME	Obstétrique
LANTUEJOL...	Obstétrique
LAVIER	Parasitologie
LELONG	Pathologie médicale
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LENÈGRE	Pathologie médicale
Mlle J. LÉVY...	Pharmacologie
MARCHAL	Pathologie médicale
MÉNÉGAUX....	Pathologie chirurgicale
MOLLARET	Pathologie médicale
MOUQUIN	Pathologie médicale
PATEL.....	Pathologie chirurgicale
RENARD	Ophthalmologie
RICHT	Physiologie
SICARD	Pathologie chirurgicale
SOULIÉ	Pathologie médicale
SUREAU	Obstétrique
TURPIN	Pathologie médicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale
CHAILLEY-BERT	Physiologie
GUÉNIOT	Obstétrique
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique

MM.

LE LORIER....	Obstétrique
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
PIEDELIEVRE.	Médecine légale
VAUDESCAL ...	Obstétrique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE.	
BRULÉ	
CHEVALLIER ..	Clinique médicale
LAROCHE, Guy .	
MOREAU	

MM.

BASSET	
GATELLIER....	
de GAUDART	
d'ALLAINES ..	Clinique chirurgicale
MOULONGUET .	
MOURE	

M. ECALLE, Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Éducation physique
LEDOUX-LEBARD, Radiologie clinique
DECHAUME, Stomatologie
N..., Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

LAKE LIBRARY

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE
A MA FEMME
A MES ENFANTS
A MES BEAUX-FRÈRES LES DOCTEURS
MARCEL AUSSANNAIRE
Chef de Clinique à la Faculté
et ANDRÉ LEBRUN
A TOUS LES MIENS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine,

En témoignage de ma reconnaissance. Il fut à mon égard un maître très bienveillant. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de mon très respectueux attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

- M. le Professeur B. CUNEO (*in memoriam*).
- M. le Docteur R. A. MARQUÉZY,
- M. le Docteur P. PRUVOST,
- M. le Docteur G. MARCHAL.

Externat en Premier :

- M. le Docteur J. RACHET

Internat :

- M. le Docteur L. POLLET,
- M. le Docteur R. MOREAU,
- M. le Professeur M. DUVOIR,
- M. le Docteur G. MARCHAL,
- M. le Professeur N. FIESSINGER,
- M. le Docteur R. A. MARQUÉZY,
- M. le Docteur R. BOULIN

A MES MAÎTRES :

M. le PROFESSEUR J. SÉNÈQUE
*Professeur de Clinique Chirurgicale,
Chirurgien des Hôpitaux.*

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS
G. LENÈGRE, A. SICARD, P. SOULIÉ
Médecins et chirurgiens des Hôpitaux,

MM. les Docteurs G. BOUDIN, G. POUMEAU-
DELILLE, A. GROSSIORD, J. HEPP,
J. MIALARET
Médecins et Chirurgiens des Hôpitaux,

MM. les Docteurs M. GAULTIER, M. LADET,
H. BOUR, R. LAPLANE,
Médecins assistants des Hôpitaux.

A MES AMIS ET COLLÈGUES D'INTERNAT

INTRODUCTION

Sur les conseils de notre Maître, le Professeur NOEL FIESSINGER, nous avons étudié l'uricémie au cours des affections sanguines. Il est, en effet, assez fréquent de trouver des augmentations de l'uricémie, au cours de la plupart des affections hématologiques. Malgré ces hyperuricémies, qui parfois peuvent être considérables, les cas où la goutte vient compliquer les affections sanguines sont rares. Cette constatation nous a incité à nous demander quelle valeur il convient d'accorder à l'uricémie dans la goutte.

VALEUR PRIMITIVE DONNÉE A L'URICÉMIE COMME STIGMATE DANS LA GOUTTE

Ce fut en 1776 que le chimiste SCHEELE découvrit l'acide urique. Quelques années plus tard, en 1797, l'attention était attirée sur le rôle que ce nouveau corps pouvait jouer en pathologie par FOURCROY et WOLLASTON qui montrèrent que les tophi goutteux étaient essentiellement formés d'urate de soude. Dès lors, on admit généralement que le sang des goutteux devait être particulièrement riche en acide urique, telle était l'opinion de FORBES, de CRUVEILHIER, de RAYER. Il fallut attendre jusqu'en 1848 pour que la démonstration en fût donnée par un procédé extrêmement simple : GARROD verse quelques centimètres cubes du sang d'un goutteux dans un verre de montre, il y ajoute une goutte d'acide acétique, puis il porte au froid dans un endroit sec, après avoir fait plonger, dans le sérum, quelques brins de fil. Il laisse alors évaporer, et constate que le fil se hérisse d'une fine poussière givreuse que le microscope montre être formée de fins cristaux d'urate de soude qui, en s'échelonnant, rappellent l'apparence du sucre candi. Aini, il suffit d'une température abaissée et d'un pH acide pour obtenir la précipitation uratique dans le sérum d'un goutteux.

On s'efforça, dès lors, de doser de façon plus précise l'acide urique dans le sang des goutteux. Ce n'est qu'en 1913 que FOLIN et DENIS établissent la première méthode

de dosage quantitative. Ce procédé, qui fut légèrement modifié par GRIGAUT en 1920. repose sur la réduction, dans certaines conditions, de l'acide phosphotungstique par l'acide urique. On obtient ainsi une belle teinte bleue et l'on dose au photomètre. Pendant assez longtemps on dosa séparément l'acide urique du plasma et des globules, et l'on obtenait des chiffres assez différents. Mais il fut prouvé, par la suite, que l'on dosait dans les globules, avec l'acide urique, certains composés sulfhydrilés tels que le glutathion et des corps voisins. Ainsi, actuellement, ne dose-t-on plus couramment que l'acide urique du sérum. On obtient ainsi, chez le sujet normal, des taux d'acide urique compris entre 40 et 50 mgr. par litre de sérum.

Chez le goutteux, il est habituel de trouver des taux plus élevés, compris entre 60 et 100 mgr. et même davantage. Comme d'autre part on trouve également une très forte augmentation de l'acide urique dans les urines au décours des attaques de goutte, il est indéniable que le métabolisme de l'acide urique est perturbé dans la goutte; aussi, pendant très longtemps fut-il admis presque universellement que ces perturbations du métabolisme de l'acide urique résumaient toute la physiopathologie goutteuse. L'hyperuricémie était la cause de la goutte.

S'il en était bien ainsi, il fallait d'abord préciser la cause de cette hyperuricémie. De là vinrent toute une série de théories, dont les premières faisaient relever l'hyperuricémie des goutteux d'une rétention. L'idée la plus simple était d'admettre qu'il s'agissait d'une rétention rénale : telle était l'opinion de GARROD. Cette hypothèse fut reprise par FINE (1916) : toutes les fois, estimait-il, qu'il y a hyperuricémie, il y a des troubles rénaux, que ce soit dans la goutte ou dans toute autre affection. Le fait que l'hyperuricémie ne s'accompagne ni d'azotémie, ni de créatinémie, ne saurait empêcher de conclure à la présence d'une néphrite.

Cette théorie peut être facilement combattue : si les lésions de néphrite sont fréquentes dans la goutte, elles sont loin d'être constantes, et la plupart du temps elles n'apparaissent qu'à une époque très avancée de l'affec-

tion. L'hyperuricémie des goutteux peut, dans certains cas, être plus ou moins en rapport avec une insuffisance rénale : elle ne l'est certainement pas d'une façon constante.

Une deuxième théorie explique l'hyperuricémie des goutteux en supposant que l'acide urique des goutteux est un acide urique anormal qui se trouve difficilement éliminable par des reins normaux. C'est ainsi que SCHMOLL admet que l'acide urique n'est normalement en solution dans le sang que parce qu'il forme une combinaison avec l'acide thyminique. IGNATOWSKY a voulu faire jouer ce rôle au glycocolle et RANGIER à l'urochrome. Selon ces hypothèses, le métabolisme de l'un ou l'autre de ces corps serait perturbé dans la goutte, la combinaison avec l'acide urique ne se ferait pas, d'où rétention de ce dernier corps. Il y aurait ainsi une hyperuricémie d'origine vraiment goutteuse (et non rénale), due à une modification passagère de l'état physico-chimique de l'acide urique. Ces thèses, malheureusement, manquent de bases expérimentales solides.

Enfin, si l'on veut admettre que l'hyperuricémie des goutteux est due à une rétention, on peut supposer cette rétention due à une affinité spéciale du tissu goutteux pour l'acide urique. L'affinité du tissu cartilagineux paraît indéniable et, comme l'a montré WOLF (1923), il semble que la substance responsable de cette affinité soit la mucoline. Elle aurait, chez les goutteux, la même affinité qu'elle a normalement pour le calcium et dont résulte l'ossification. Pour UMBER (1925), la rétention urique aurait une cause beaucoup plus générale, elle résulterait d'un phénomène d'absorption qui fixerait l'acide urique sur les protides sériques et tissulaires.

Mais on peut également admettre que l'hyperuricémie des goutteux ne soit pas due à une rétention, mais à une hyperproduction d'acide urique. Cette hyperproduction pourrait être d'origine exogène, et liée à une modification des oxydations. Pour BOUCHARD, le défaut d'oxydation des albumines aboutit à une hyperproduction d'acide urique, mais SCHITTENHELM constate que le coefficient d'oxydation urique est diminué chez le goutteux :

alors qu'il s'élève normalement à 70 %, il ne dépasse pas 50 % chez les goutteux. Il y aurait donc plutôt insuffisance de transformation qu'excès de formation. L'hyperproduction urique pourrait également être d'origine endogène : l'hyperuricémie serait due, non plus à un trouble dans la dégradation des substances azotées alimentaires, mais à un trouble dans la désassimilation azotée organique. C'est la théorie de LECORCHE : sous l'influence de ferments cellulaires les goutteux présentent une « désassimilation plus considérable par suite d'une augmentation exagérée des échanges moléculaires ». Cette suractivité des cellules organiques entraînerait une dissociation anormalement élevée de toutes les substances azotées qui se traduit par une surproduction non seulement d'acide urique, mais encore d'urée.

Enfin, une dernière hypothèse fait relever l'hyperuricémie des goutteux d'une insuffisance de destruction urique. L'aptitude des tissus à détruire l'acide urique serait diminuée chez les goutteux (BRUGSH et SCHITTENHELM). Ce serait particulièrement l'insuffisance de l'uricolyse hépatique qui expliquerait l'hyperuricémie.

Telles sont les théories classiques qui s'efforcent d'expliquer l'hyperuricémie goutteuse. Il semble bien qu'un certain nombre de ces facteurs interviennent simultanément et indépendamment les uns des autres, l'ensemble d'entre eux aboutissant à élever l'uricémie. Mais cette hyperuricémie ne peut rendre compte à elle seule de l'enemble des manifestations goutteuses. Il faut expliquer les précipitations. Ces précipitations, qui jouent un rôle capital dans la goutte, ne sont pas dues uniquement à la concentration uratique plasmatique. D'autres facteurs doivent se surajouter.

BOUCHARD fait intervenir un déséquilibre humoral : le ralentissement de la nutrition aboutit à une surproduction d'acides organiques qui, par ailleurs, sont mal détruits. De telle sorte que la goutte est, en fin de compte, une « dyscrasie acide ». Cette acidité du milieu sanguin favorise les précipitations.

Mais nous savons aujourd'hui qu'il n'existe pas de variations importantes de l'équilibre acido-basique chez

le gouteux. Le pH maintient son habituelle fixité. M. P. WEIL et GUILLAUMIN ont trouvé normaux le pH sanguin et la réserve alcaline des gouteux qu'ils ont étudiés.

Il est, par contre, fort possible que localement, au niveau des lésions gouteuses, il en soit autrement. Mais il est difficile de s'en rendre compte.

Un autre facteur qui peut intervenir, pour expliquer les précipitations, est la nécrose tissulaire. Pour EBSTEIN, aucune précipitation uratique ne peut se produire dans un tissu gouteux tant que ce tissu n'a pas présenté des lésions de nécrose. Les lésions nécrotiques des tissus surviennent les premières : les dépôts d'urates cristallins ne viennent qu'ensuite.

Cette théorie de la nécrose primitive d'EBSTEIN renferme une grande part de vérité. Cependant, il semble difficile d'admettre que les lésions inflammatoires du cartilage soient la conséquence directe de l'action de l'urate de sodium.

Ainsi était-il classique de comprendre l'hyperuricémie des gouteux et d'expliquer par le mécanisme de cette hyperuricémie le déclenchement des lésions gouteuses. Dès lors, c'était dire l'intérêt que présentaient en clinique les dosages d'acide urique : ils permettaient de faciliter le diagnostic en dehors des accès gouteux francs. Ils permettaient surtout de suivre l'évolution de l'affection, de porter un pronostic et de suivre l'action de la thérapeutique.

Mais cette conception classique, bien que fort séduisante, ne peut être conservée dans son intégralité. Un certain nombre de constatations la battent en brèche. C'est d'abord l'inconstance de l'hyperuricémie dans la goutte : il n'est pas rare de trouver des uricémies subnormales au cours des états gouteux les plus francs. Pour GUDZENT un tiers seulement des gouteux présenteraient de l'hyperuricémie. Variable d'un gouteux à l'autre, l'uricémie est variable d'une période de la goutte à l'autre.

Et surtout on rencontre des hyperuricémies dans d'autres affections que la goutte, hyperuricémies qui dans

certains cas dépassent largement les taux que l'on trouve dans la goutte. Tel est le cas des néphrites chroniques où l'on sait depuis longtemps que l'uricémie peut être très élevée. Bien connues sont également les hyperuricémies de certaines affections, en particulier celles des pneumonies au moment de la crise. De même il est assez courant de trouver des uricémies élevées au cours des tumeurs malignes, particulièrement lorsqu'elles sont irradiées. Et il est un groupe d'affections qui entraînent souvent des modifications de l'uricémie au cours de leur évolution : ce sont les affections sanguines que nous allons étudier maintenant.

L'URICÉMIE DANS LES AFFECTIONS SANGUINES

HISTORIQUE

Alors que l'étude de l'uricémie dans la goutte a donné lieu à de multiples travaux, les recherches sur le métabolisme de l'acide urique dans les affections sanguines sont en très petit nombre. La plupart des auteurs n'ont étudié que l'association de la goutte et d'une affection sanguine déterminée. Seul LAMBIE, en 1940, à propos d'un cas de goutte associé à ce qu'il nomme une « anémie érythronoclastique » passe en revue les cas connus d'association de la goutte et de la plupart des affections sanguines. Les autres observations concernent des associations de la goutte avec des leucémies, des anémies, des polyglobulies ou des ictères hémolytiques. D'autre part, ce n'est que dans un certain nombre de ces observations que les déterminations de l'uricémie ont été pratiquées.

Il faut faire exception cependant pour quelques travaux américains qui concernent de façon plus ou moins systématique le métabolisme de l'acide urique au cours des anémies. Notre exposé devra donc porter, à propos de chaque affection sanguine, sur les associations avec la goutte ou sur les simples modifications de l'uricémie au cours de ces affections.

C'est au cours des leucémies que les perturbations du métabolisme urique sont les mieux connues. En effet,

de toutes les affections sanguines, les leucémies sont celles qui s'accompagnent le plus volontiers de manifestations goutteuses. Ces manifestations, bien qu'assez rares, sont en effet loin d'être exceptionnelles.

Les premiers cas que nous avons retrouvés dans la littérature sont ceux de PRIBRAM (1898), DYCE DUCKFORTH, SPITZER (1900); VON MULLER (1903), PARKER (1907) et BECKER (1908). La plupart de ces cas concernent des associations de goutte et de leucémie myéloïde, sauf celui de PRIBRAM où il s'agit d'une leucémie lymphoïde. GLUCKMANN, en 1910, consacre sa thèse à l'association de la goutte et de la leucémie. Il cite un cas personnel qu'il joint aux six cas que nous venons de citer. Dans toutes ces observations aucun dosage n'a été pratiqué. MAGNUS LÉVY, en 1898, signalait bien une augmentation de l'uricémie dans les leucémies en dehors de la goutte, mais à cette époque, les déterminations de l'uricémie étaient encore assez imprécises. Mentionnons également l'opinion de MINKOWSKI, pour lequel la goutte n'est qu'une coïncidence dans les leucémies.

Depuis l'époque de la thèse de GLUCKMANN, les associations de goutte et de leucémies sont bien connues. Nous ne signalerons que les observations de CECONI (1930), qui signale une uricémie élevée (94 mgr) au cours d'une association de goutte et de leucémie myéloïde; l'observation que rapporte ETEVE dans sa thèse (1938) et celle de FIESSINGER et FAUVET (1941) où l'uricémie était à 220 mgr. Différents auteurs tels que : ROSENBERGER, BEAUJARD (1922), ABRAMI et LICHWITZ insistent sur les troubles du métabolisme urique dans les leucémies, particulièrement après radiothérapie.

Enfin nous devons citer quelques observations telles celles de HAGEDORN, VON SCHAFFT (1930), BRUNNER (1932), VINING et THOMSON (1934), SILVESTRINI (1934), où il s'agit d'associations de goutte et de leucose aleucémique ou subleucémique, en particulier chez l'enfant.

Nous n'avons trouvé aucun travail concernant l'uricémie au cours des autres affections de la série blanche, en particulier au cours des agranulocytoses et des aleu-

cies. L'uricémie au cours des leucocytoses ne semble pas non plus avoir été étudiée.

Par contre, bien que les modifications de l'uricémie au cours des anémies soient moins bien connues que ses modifications au cours des leucémies, elles n'en ont pas moins fait l'objet de nombreux travaux. Déjà SYDENHAM, en 1676, constatait qu'une attaque de goutte pouvait être déclanchée par une saignée abondante comme on en pratiquait à cette époque. HASKINGS, en 1907, rapportait des faits analogues. Cependant STRAUSS (1910) et BUELL (1919) ne trouvaient pas de modifications de l'uricémie après la saignée. Par contre de grosses perturbations du métabolisme urique au cours des anémies sont signalées par ROSENQUIST (1903), MOHR (1905), GETTLER et LINDEMAN (1920), GIBSON et HOWARD (1923), cependant que KAHN et BARSKY (1919) trouvaient normale l'uricémie au cours de l'anémie pernicieuse. Signalons également les travaux de LEE, VINCENT et ROBERTSON et de PEPPER et AUSTIN qui faisant pratiquer une splénectomie à des malades atteints d'anémie splénique constatent une grosse diminution de l'uricurie. RIDDLE dans une série de publications parues en 1929-1930, étudie avec beaucoup de soins les variations de l'uricémie au cours de douze cas d'anémie pernicieuse traités par l'hépatothérapie. Il en tire d'intéressantes déductions pathogéniques. KRAFKA, en 1929 et 1930, expérimente sur le chien, chez qui il provoque une anémie importante par saignée ou par injection de phénylhydrazine. Il constate alors d'importantes variations de l'uricémie au cours des périodes de déglobulisation, puis de réparation sanguine. Signalons les cas de goutte survenus pendant le traitement d'une anémie pernicieuse rapportés par SPENCE (1927) et GORDON SEARS (1933), cas dont nous rapprocherons l'observation de BURCHELL (1936), où il s'agissait d'abondants dépôts d'acide urique dans les reins d'une malade décédée d'anémie pernicieuse. OPSAHL, en 1939, à propos de deux cas de goutte apparaissant au décours d'une anémie, étudie de façon systématique l'uricémie de huit anémies d'étiologies différentes et en tire des conclusions qu'il faut rapprocher de

celles de RIDDLE. COTTI et BALESTRINI (1939) publient des faits analogues. Terminons par la belle observation de LAMBIE (1940) où il s'agit d'association de goutte et d'anémie et à propos de laquelle l'auteur émet d'intéressantes hypothèses sur le déterminisme des cas de goutte qui viennent compliquer les affections sanguines.

Nous devons rapprocher des modifications de l'uricémie au cours des anémies celles qui surviennent chez les malades atteints d'ictère hémolytique. Déjà, avant que l'ictère chronique familial ne fût classé comme un ictère d'origine hémolytique, bien avant que les techniques chimiques aient permis de doser l'uricémie, un certain nombre de cas de goutte avaient été rapportés au décours d'ictères chroniques acholuriques qui vraisemblablement devaient être des ictères hémolytiques. En 1900, GILBERT, CASTAIGNE et LEREBoullet signalent dans l'ictère familial des douleurs arthralgiques. En 1903, GILBERT et LEREBoullet rapportent deux cas de goutte typique au cours d'ictères vraisemblablement hémolytiques; en 1904, LORTAT-JACOB et SABAERANU un cas de goutte au cours d'un ictère chronique acholurique splénomégalique remontant à la naissance. VAURY en 1907 réunit ces observations dans sa thèse en les complétant par trois observations de MOXON rapportées par MURCHISON. Des faits analogues sont signalés par TILESTON et GRIFFIN (1910) et GIUZETTI (1912). Là encore il s'agit cliniquement d'association de goutte et d'ictère hémolytique familial, mais les données biologiques manquent pour pouvoir affirmer ces diagnostics de façon certaine. Par contre LESCHKE (1922), OWEN et ROBERTS (1937) et MEULENCRACHT (1938) rapportent des observations indiscutables. D'autre part des augmentations de l'uricurie au cours des ictères hémolytiques familiaux avaient été signalées par KAHN (1913), MAC KELVY et ROSENBLOOM (1915) et DAVIDSON (1932). GOLDSCHMIDT, PEPPER et PEARCE (1915) et EPPINGER (1937) constatent que cette hyperuricurie diminue après splénectomie. Quant aux modifications de l'uricémie au cours des ictères hémolytiques non compliqués de goutte, elles sont étudiées pour la première fois par KUCHARSKY (1927). En 1941, FIES-

SINGER et ROUX, à propos d'un cas personnel de goutte et d'ictère hémolytique et d'un cas rapporté par DUPUY et ENGEL, étudient l'uricémie de toute une famille d'ictériques congénitaux. L'uricémie la plus basse est trouvée chez le seul membre de cette famille qui soit épargné par l'affection.

Un troisième groupe d'affections de la série rouge, où des perturbations du métabolisme de l'acide urique ont pu être observées, est constitué par les polyglobulies. ERIKSON en 1917 et FITZ en 1920 publient chacun un cas d'association de goutte et de maladie de VAQUEZ. En 1923, ISAACS publie un autre cas s'accompagnant d'une uricémie élevée et signale l'augmentation de cette uricémie après radiothérapie. DAVIS en 1929 et PARKES WEBER en 1934 rapportent chacun un autre cas où l'uricémie était légèrement augmentée, PARKES WEBER déclarant avoir eu l'occasion d'observer plusieurs associations de goutte et de polyglobulie. Un autre cas est encore publié par REIFENSTEIN en 1939 et LAMBIE, en 1940, cite une observation non publiée de sir Charles BLACKBURN. Mais nous n'avons trouvé aucune étude sur les modifications de l'uricémie dans les polyglobulies en dehors des attaques de goutte. Quant au métabolisme de l'acide urique dans les érythroblastoses, il ne semble pas avoir été étudié.

Tels sont les principaux travaux concernant les modifications de l'uricémie au cours des affections sanguines. Nous allons rapporter maintenant un certain nombre d'observations personnelles à la suite desquelles nous reviendrons en détail sur les faits rapportés par ces différents auteurs.

L'URICÉMIE AU COURS DES AFFECTIONS SANGUINES

ETUDE CLINIQUE

Nous avons étudié systématiquement l'uricémie au cours d'un certain nombre d'affections de la série blanche et de la série rouge. La plupart de ces cas ont été observés à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Sauf deux cas, il s'agissait de malades absolument indemnes de manifestations goutteuses, n'ayant aucun antécédent goutteux personnel ou familial. Pour chaque affection nous considérerons comme pathologiques les valeurs de l'uricémie supérieures à 50 mgr., et comme normaux les chiffres inférieurs. Nous commencerons cet exposé par les affections de la série blanche, qui comprennent essentiellement les leucémies.

Observations personnelles.

Nous avons pu faire pratiquer des déterminations de l'uricémie dans 6 cas de leucémie (5 cas de leucémie myéloïde et 1 cas de leucémie à monocytes). Nous y joindrons 2 cas de leucose aiguë et 1 cas de chloro-myélose. La première de ces observations concerne une association de goutte et de leucémie myéloïde s'accompagnant de curieuses manifestations pulmonaires. Elle a déjà été publiée par N. FIESSINGER et J. FAUVET.

Observation N° 1. — Mme P..., Marie-Laure, âgée de 49 ans, est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu, le 17 décembre 1940. Depuis quelques mois elle a maigri, se sent fatiguée, mais ce n'est que l'apparition d'un œdème transitoire des membres inférieurs, puis d'un volumineux hématome spontané de la fesse qui la décide à se faire hospitaliser. L'examen clinique révèle une hépatomégalie importante (le foie déborde le rebord costal de 17 centimètres) et une très grosse rate dont le pôle inférieur atteint la fosse iliaque gauche. D'autre part, au pied gauche, existe un empatement léger, mais très douloureux, siégeant au niveau de la partie moyenne du tarse et à la base du gros orteil. L'aspect est celui d'une goutte un peu atypique.

L'auscultation pulmonaire faisant percevoir quelques râles

de bronchite, une radiographie est pratiquée. Elle montre de multiples images cavitaires occupant toute la moitié supérieure des deux champs pulmonaires. Le reste du parenchyme est parsemé de nodules. L'expectoration ne contenait pas de bacilles de Koch.

Une numération globulaire avait montré qu'il s'agissait d'une leucémie myéloïde.

Globules rouges : 2.040.000; globules blancs : 520.000;

Polynucléaires neutrophiles : 5;

Lymphocytes : 2;

Myélocytes neutrophiles : 90;

Myélocytes éosinophiles : 3.

Chez cette malade qui n'avait eu aucune séance de radiothérapie, l'uricémie atteignait un chiffre particulièrement élevé : 220 mgr par litre de sérum. L'uricurie était à 1 gr. 99.

Le 22 décembre cette malade accuse une violente douleur dans le flanc gauche. Son état général s'altéra rapidement et elle mourut en quelques heures.

Nous rapportons brièvement le compte rendu de l'autopsie de cette malade en raison des lésions pulmonaires qu'elle présentait et qui, comme nous le verrons plus loin, pouvait jouer un certain rôle dans la détermination de l'hyperuricémie. En dehors d'une très grosse rate présentant des cicatrices d'infarctus, et d'un très gros foie, cette autopsie montra, disséminées dans tous les lobes pulmonaires de très nombreuses cavernes dont les dimensions variaient de celle d'une noix à celle d'un pois. Les unes semblaient le produit d'une évolution qui se poursuit, les autres semblaient être des lésions cicatricielles. Par ailleurs, il existe des thromboses vasculaires sur des artères de 2 à 3 mm. de diamètre.

L'examen histologique montre que le parenchyme pulmonaire est infiltré de myélocytes qui envahissent les alvéoles. Certains vaisseaux sont presque complètement oblitérés par un caillot organisé, formé de myélocytes. Les cavernes semblent en rapport étroit avec les oblitérations vasculaires. L'infiltrat myélocytaire est particulièrement abondant dans le territoire des artères thrombosées. Cet infiltrat fait disparaître la trame pulmonaire et aboutit à la nécrose qui s'élimine à la partie centrale.

Les autres cas de leucémie que nous allons rapporter maintenant concernent des malades indemnes de la goutte. Bien que nettement pathologiques, les taux de l'uricémie sont un peu moins élevés.

Observation N° 2. — Mariette G..., âgée de 67 ans, qui exerçait la profession de réparatrice de poupées, avait subi un gros amaigrissement depuis le début de 1943. Elle était asthénique, avait perdu l'appétit et se plaignait de dyspnée d'effort. Elle fut

hospitalisée en janvier 1944 à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. L'examen de l'abdomen montre alors une voussure de l'hypocondre gauche et une circulation collatérale assez importante. Cette voussure est en rapport avec une très grosse rate dont le pôle inférieur déborde le rebord costal de 10 cm. environ. Le foie est également augmenté de volume, son bord inférieur étant perçu 3 cm. au-dessous du rebord costal. Il existe en outre de nombreux ganglions inguinaux, axillaires et cervicaux.

Il s'agissait d'une leucémie myéloïde caractérisée par le nombre particulièrement élevé de ses globules blancs.

Globules rouges :	2.600.000.	Globules blancs :	1.120.000.
Polynucléaires neutrophiles	62		
Polynucléaires éosinophiles.....	8		
Promyélocytes	6		
Myélocytes neutrophiles.....	12		
Métamyélocytes neutrophiles	4		
Leucoblastes	8		

Le myélogramme montrait une hyperplasie considérable de la série blanche :

Promyélocytes	7,3
Myélocytes neutrophiles.....	15,6
Myélocytes éosinophiles.....	0,3
Métamyélocytes neutrophiles	15,3
Polynucléaires neutrophiles	4,6
Polynucléaires basophiles.....	1,3
Mononucléaires éosinophiles.....	4
Monocytes	1,6
Leucoblastes	4,3
Normoblaste.....	1

Enfin la biopsie d'un ganglion montrait la disparition totale des follicules lymphoïdes qui étaient remplacés par une abondante infiltration de cellules du type myéloïde : polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, très nombreux myélocytes, quelques figures de division nucléaire et quelques cellules souches. En somme c'était l'aspect d'un ganglion myéloïde.

L'uricémie fut pratiquée le 12 février, alors que la malade avait subi quelques séances de radiothérapie. Elle était de 140 mgr.

Observation N° 3. — Mme K..., Hélène, âgée de 33 ans, sans profession, se plaint depuis le mois de février 1941 d'asthénie et d'amaigrissement. Elle a ressenti vers le milieu de l'année

1941 une violente crise douloureuse dans l'hypocondre gauche. En octobre 1941, apparaissent une température à 38 et de la tachycardie, troubles qui sont rattachés à une maladie de Basedow traitée chirurgicalement en mars 1938. Mais le métabolisme basal n'est augmenté que de 4 %. En février 1942 on découvre une importante splénomégalie : le pôle inférieur de la rate descend profondément dans la fosse iliaque gauche, son bord antérieur dépasse l'ombilic, le foie est également hypertrophié, dépassant le rebord costal de plus de trois travers de doigt. La formule sanguine montre qu'il s'agit d'une leucémie myéloïde.

Globules rouges :	3.000.000;	globules blancs :	497.000.
Polynucléaires neutrophiles			38,5
Polynucléaires éosinophiles.....			2,5
Polynucléaires basophiles.....			1
Monocyte.....			0
Lymphocyte			1
Promyélocytes neutrophiles.....			3
Myélocytes neutrophiles.....			43,5
Myélocytes éosinophiles			8,5
Métamyélocyte.....			0,5
Myéloblastes			1,5

En outre, il existe 5 hématies nucléées pour 200 leucocytes, de l'anisocytose et quelques cellules en mytose.

Le myélogramme confirme l'hyperplasie de la série blanche :

Myélocytes neutrophiles.....	44
Myélocytes éosinophiles	3
Promyélocytes	8
Métamyélocytes	12
Polynucléaires neutrophiles	20
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Lymphocytes	5
Monocyte.....	1
Myéloblastes	3
Mégakaryocyte	1

Avant toute séance de radiothérapie l'uricémie est de 98 mgr.

Observation N° 4. — Mme M..., Anastasie, âgée de 75 ans, fut hospitalisée le 2 mars 1944 à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu à la suite d'une syncope survenue sur la voie publique. Elle était très asthénisée depuis plus d'un an et avait considérablement maigri (plus de 25 kg.). A son entrée, elle est pâle et présente une température à 38,5, température qui retombe à la normale au bout de quelques jours. L'examen montre une splénomégalie importante : la rate est palpable, dure, régulière, et déborde le

rebord costal de 3 cm. Il n'y a pas d'adénopathie. L'examen clinique complet ne montre aucune autre anomalie.

Cette splénomégalie est due à une leucémie myéloïde comme le montre la formule sanguine :

Globules rouges :	2.610.000;	globules blancs :	512.000.
Polynucléaires neutrophiles	51		
Polynucléaire éosinophile.....	1		
Polynucléaire basophile.....	1		
Leucoblastes	6		
Promyélocytes	12		
Myélocytes neutrophiles.....	20		
Myélocyte éosinophile.....	1		
Métamyélocytes	8		

L'uricémie pratiquée alors que la malade n'avait subi aucune séance de radiothérapie est à 83 mgr.

Observation s^o 5 (observation recueillie dans le service du Dr MARCHAL). — Mlle B..., 45 ans, sans profession, est atteinte depuis 1938 de leucémie chronique à monocytes. Son affection a été caractérisée par de l'asthénie, une splénomégalie débordant le rebord costal de 3 cm., de volumineux ganglions inguinaux et axillaires. Elle fut traitée par télérœntgenthérapie et présenta plusieurs périodes d'amélioration suivies de rechutes. Au cours d'une de ces rechutes, en avril 1941, l'hémogramme donnait les résultats suivants :

Hémoglobine : 85. —	Globules rouges	: 4.410.000
	Globules blancs	: 128.000
Polynucléaires neutrophiles	4	
Lymphocytes	4	
Monocytes	82	
Noyaux libres	5	
Plaques réticulées.....	5	
avec 1 % de normoblastes et 0,4 de réticulocytes.		

En août 1943, à la suite de nombreuses séances de télérœntgenthérapie, le nombre de ses globules rouges et de ses leucocytes s'est considérablement abaissé.

Hémoglobine : 30. —	Globules rouges	: 1.530.000
	Globules blancs	: 3.200
Polynucléaires neutrophiles.....	4	
Lymphocytes	60	
Monocytes	32	
Leucoblaste.....	1	
Plaques réticulées.....	3	

Sous l'influence de l'hépatothérapie et des transfusions sanguines le nombre des hématies se relève le 18 octobre 1943 à 2.870.000, alors que le nombre de ses globules blancs reste bas à 3.900, la formule leucocytaire restant analogue.

L'uricémie, le 2 octobre 1943, est de 52 mgr.

Observation N° 6 (observation recueillie dans le service du Dr MARCHAL). — Mme M..., âgée de 36 ans, est opérée en juillet 1942 d'une grossesse extra-utérine. Dans les jours qui suivent l'intervention on découvre une grosse rate. Une numération montre alors 88.000 leucocytes avec 31 % de myélocytes. Elle est traitée par la radiothérapie. Rapidement la splénomégalie disparaît, la formule sanguine redevient normale. En septembre 1943, la splénomégalie réapparaît, de nouvelles séances de radiothérapie sont instituées. Une numération pratiquée le 29 octobre donne les résultats suivants :

Hémoglobine : 75. —	Globules rouges : 3.440.000
	Globules blancs : 36.000
Polynucléaires neutrophiles	59
Polynucléaire éosinophile.....	1
Polynucléaire basophile.....	1
Lymphocytes	3
Monocytes	6
Métamyélocytes	4
Myélocytes neutrophiles.....	26
L'uricémie est alors de 49 mgr.	

Ces deux dernières observations sont les seules où nous avons trouvé un taux d'uricémie subnormal. Mais il faut remarquer qu'il s'agissait dans les deux cas de leucémies évoluant depuis longtemps et dont la formule sanguine avait été profondément remaniée par la téléroëntgenthérapie. Dans les deux cas l'uricémie n'a été dosée qu'après de très nombreuses séances de radiothérapie, à une période où le taux des globules blancs était revenu à un chiffre bas depuis déjà un certain temps.

Nous allons voir maintenant des observations de leucose et de chloromyélose, affections voisines des leucémies, au cours desquelles nous avons relevé les mêmes perturbations de l'uricémie.

Observation N° 7 (observation recueillie dans le service du Dr MARQUÉZY). — Georges S..., âgé de 4 ans, a été atteint au début du mois de février 1944 d'une otite droite. A la suite de cet

épisode infectieux, il reste fatigué et présente vers le 20 février une angine rouge. La température s'élève alors progressivement et atteint 40° en quelques jours. Il présente vers le 25 février un ictère fugace qui dure 4 jours. Le 1^{er} mars 1944, il est hospitalisé à l'hôpital Trousseau. On est frappé immédiatement par la pâleur intense de la face et des muqueuses. L'examen clinique montre un gros foie dur, lisse et régulier débordant le rebord costal de 4 cm. La rate est également augmentée de volume, débordant les fausses côtes de 4 cm. Il existe de nombreux ganglions, surtout au niveau des aines : c'est une microadénopathie dure et peu mobile. Enfin on constate des taches purpuriques sur la fesse gauche et la poitrine.

L'hémogramme montre qu'il s'agit d'une leucose aiguë :

Hémoglobine : 40. —	Globules rouges : 1.080.000
	Globules blancs : 9.000
Lymphocytes	17
Grands lymphocytes	6
Monocytes	2
Leucoblastes	75
plus 4 % de normoblastes.	

La ponction sternale confirme ce diagnostic : les éléments normoblastiques et granuleux ont presque totalement disparu : on ne voit que de très nombreux leucoblastes avec quelques lymphocytes.

L'évolution fut rapide : l'état général s'altéra rapidement, la température se maintint entre 39 et 40 et la mort survint le 13 mars. L'autopsie ne put être pratiquée.

L'uricémie recherchée le 11 mars était de 100 mgr.

Observation N° 8 (observation recueillie dans le service du Dr MARQUÉZY). — Marcel G..., âgé de 3 ans 1/2, fut hospitalisé à l'hôpital Trousseau le 9 septembre 1943 pour une anémie grave. La pâleur s'est installée progressivement depuis mai 1943. A son hospitalisation, outre la pâleur intense on constate une légère dyspnée, mais l'asthénie n'est pas considérable. L'examen complet montre une rate dont le pôle inférieur déborde légèrement les fausses côtes et un souffle anémique de la pointe.

L'hémogramme montre une anémie intense :

Hémoglobine : 50. —	Globules rouges : 520.000
	Globules blancs : 5.400
Polynucléaires neutrophiles	30
Lymphocytes	35
Moyens mononucléaires.....	30
Monocytes.....	5

Le myélogramme est absolument normal. Il n'y a pas de mégalo-
blastes. Cette anémie est mise sur le compte d'une série d'acé-
tylarsan que l'enfant a reçu au mois d'août 1943.

Sous l'influence de l'hépatothérapie et des transfusions, l'amé-
lioration est rapide. Le 13 octobre le nombre des globules rouges
est remonté à 3.420.000.

Mais cette amélioration est transitoire, le 3 novembre il n'y a
plus que 1.720.000 globules rouges et le 22 novembre on constate
pour la première fois la présence de leucoblastes.

Hémoglobine : 70. —	Globules rouges : 1.610.000
	Globules blancs : 6.300
Polynucléaires neutrophiles	4
Myélocytes neutrophiles.....	2
Monocytes	2
Grands lymphocytes	47
Lymphocytes	21
Plasmocytes	6
Leucoblastes	15
Normoblastes.....	3

Le diagnostic de leucose est confirmé par un myélogramme :

Leucoblastes	92
Grands lymphocytes	3
Monocytes	3
Normoblastes.....	2

L'état général s'aggrave rapidement, l'enfant sort sur la de-
mande de ses parents le 23 décembre.

L'uricémie le 17 décembre est à 56 mgr.

Enfin nous rapprocherons des leucémies une observa-
tion de chloro-myélose où l'uricémie était considéra-
blement augmentée. (Cette observation a été publiée par
N. FIESSINGER, J. TIFFENEAU, C.-M. LAURE et V. DEPREZ).

Observation N° 9. — Louise V..., âgée de 49 ans, brodeuse,
est hospitalisée le 2 juin 1943. Trois semaines auparavant est
apparue une éruption purpurique formée de très fines pétéchies
et des douleurs buccales s'accompagnant de gingivoragies. On
constate une ulcération nécrotique du plancher de la bouche et
des ulcérations hémorragiques plus petites de la langue et de la
voûte palatine. Quelques jours plus tard survenait une angine
ulcéro-nécrotique de l'amygdale droite, avec réaction ganglion-
naire bilatérale.

Signalons enfin une légère splénomégalie.

La numération globulaire donnait les résultats suivants :

Hémoglobine : 55. —	Globules rouges	: 2.480.000
	Globules blancs	: 900
	Plaquettes	: 45.000
Polynucléaires neutrophiles		28
Monocytes		4
Grands lymphocytes		2
Lymphocytes		40
Myélocytes neutrophiles		23
Promyélocytes		3

Le myélogramme montrait une réaction myélocytaire à peu près pure, sans réaction érythroblastique importante.

L'évolution se fit vers la mort qui survint le 15 juin, la malade étant tombée peu à peu dans le coma. Un ictère discret était apparu la veille de la mort.

Pendant toute cette évolution, les examens de sang avaient fait assister à une aggravation progressive de l'anémie qui en douze jours était passée de 2.480.000 à 960.000 globules rouges. Mais surtout la formule blanche se modifiait. De 900 le 4 juin le nombre des leucocytes passe le 14 à 10.000 et atteint 27.000 le 17. En même temps la myélocytose augmente. Elle est de 49 % le 7, 55 % le 9, 78 % le 14 et 82 % le 16 juin. On semblait donc être en présence d'une leucémie myéloïde à évolution aiguë.

L'uricémie était à 110 mgr.

Mais l'autopsie, pratiquée le 17 juin 1943, montra qu'il s'agissait d'une chloro-myélose. La moelle osseuse des os courts et longs apparut colorée en vert pistache, sans qu'il y eût de tumeurs osseuses. Il existait d'autre part une atrophie rouge aiguë du foie, et une grosse rate dont les cordons étaient infiltrés de myélocytes, les îlots de Malpighi étant conservés.

Telles sont les modifications de l'uricémie au cours des leucémies que nous avons eu l'occasion d'observer. Ces malades présentaient, pour la plupart, une uricémie très élevée, mais il ne semble pas qu'il y ait un parallélisme quelconque entre le taux de l'uricémie et les caractères cliniques de la leucémie, le nombre des globules blancs ou les modifications de la série rouge au cours de cette leucémie. Parmi les sept malades dont l'uricémie était très augmentée, six n'avaient subi aucune séance de radiothérapie, le septième n'avait eu qu'un petit nombre de séances. Les deux observations où l'uricémie est plus basse concernent des cas tout à fait différents :

il s'agissait d'affections évoluant de longue date et que nous avons observées à une période où la thérapeutique avait diminué de beaucoup le nombre des globules blancs et où l'affection semblait momentanément fixée.

Principales publications.

Il nous reste à voir, maintenant, si les faits que nous avons pu recueillir dans la littérature confirment nos observations. Comme nous l'avons déjà signalé, la plupart des observations rapportées concernent des associations de leucémie et de goutte où l'uricémie n'a pas toujours été dosée. Il existe cependant un certain nombre de travaux portant sur le métabolisme de l'acide urique au cours des leucémies.

En 1851, SHERER trouve dans le sang de sujets qui venaient de mourir de leucémie un taux élevé d'hypoxantine et d'acide urique. RANKE, en 1857, signale une hyperuricémie au cours des leucémies. STICKER, en 1888, trouve que l'excrétion d'acide urique est proportionnelle au nombre des leucocytes en circulation. Son malade excrète 0 gr.88 d'acide urique par jour lorsque son nombre de globules blancs atteint 49.500 et dépasse 2 gr. au moment où la leucocytose atteint 1.509.000. Mais ces constatations ne sont pas confirmées par KÜNAU (1892) qui trouve que l'uricurie augmente lorsque le nombre des leucocytes diminue. Enfin LOWEN et MOROWITZ (1905) constatent que l'uricurie diminue dans les leucémies après irradiation.

L'uricémie semble avoir été dosée pour la première fois dans les leucémies par KLEMPERER, en 1895, qui, utilisant la méthode de LUDWIG SALKOWSKI, donne un chiffre de 98 mgr. MAGNUS LÉVY en 1898, signale également une augmentation de l'uricémie dans les leucémies, mais ses travaux ont presque uniquement porté sur le sang de cadavres. NENERDINGS et BRUGSH, à la même époque, aboutissaient aux mêmes conclusions.

Tous ces travaux ne nous retiendront pas, car ils remontent à une époque où les dosages d'acide urique demeuraient encore assez peu précis.

Plus intéressantes sont les constatations de BEAUJARD (1922). Il signale l'augmentation de l'uricémie chez les leucémiques non traités, mais s'intéresse surtout à l'action de la radiothérapie. Il voit alors l'uricémie et l'uricurie s'élever après irradiation. Cette élévation est particulièrement nette lorsque des irradiations à doses un peu élevées ont entraîné de petits incidents dus à la destruction d'une grosse quantité de leucocytes et à la mise en circulation d'une quantité importante de produits toxiques dans l'organisme. On voit apparaître alors de la fatigue, de la céphalée, de la diarrhée, et c'est au milieu de ces troubles que peut apparaître une violente crise de colique néphrétique due à l'élimination abondante d'acide urique.

ABRAMI et LICHWITZ (1935) signalent également l'augmentation de l'uricémie dans les leucémies myéloïdes lorsqu'elles ont été irradiées. Mais ils ont observé également des uricémies élevées dans les leucémies lymphoïdes et dans les leucémies aiguës. Ils donnent des taux d'uricémie de 70 à 80 mgr. comme taux moyen d'uricémie, mais ils ont constaté des taux supérieurs. Ils ont vu l'uricurie s'élever jusqu'à 1 gr. par jour. Eux aussi ont observé des douleurs lombaires violentes en rapport avec la migration d'un calcul d'acide urique.

A l'autopsie, ils ont parfois constaté l'existence dans les canaux urinifères de petits cristaux d'urate d'ammoniaque dont la réunion forme des « infarctus uriques » décrits par VIRCHOW et par EPSTEIN chez les nouveau-nés et les pneumoniques. Ce sont de petits éléments arrondis, jaunâtres, de cristaux d'urate d'ammoniaque et non d'acide urique ou d'urate de soude. Jamais ces cristaux ne se rencontrent chez les gouteux. Ils sont toujours l'indice d'une augmentation de l'uricémie chez un sujet non gouteux.

Reprenant les conclusions de JUGENBURG et de TSCHOTSCHOIA, nos auteurs admettent que l'élévation du taux de l'uricémie et de l'uricurie dans les leucémies après irradiation doit être considéré comme un élément favorable pour le pronostic.

Ils terminent leur étude en rappelant la possibilité d'association de leucémie et de goutte en en soulignant la rareté relative. Ils insistent sur le fait qu'il s'agit le plus souvent de sujets âgés, de souche goutteuse. Ils signalent quelques observations que nous allons étudier maintenant en les joignant aux cas que nous avons pu relever nous-même dans la littérature.

Nous ne ferons que signaler un certain nombre d'observations déjà anciennes où l'uricémie n'a pas été dosée. Pour la plupart il s'agit de leucémie myéloïde : au cours de leur évolution est apparue une ou plusieurs attaques de goutte articulaire. Certains de ces malades ont même présenté des tophi. Telles sont les observations de DYCE DUCKFORTH, VON MULLER, SPITZER, PARKER, BEKER. PRIBRAM publie une observation de goutte et de leucémie lymphoïde. Il en est de même de GLUCKMANN dont le malade, atteint de leucémie lymphoïde, a présenté des attaques de goutte absolument typiques et à l'autopsie duquel GLUCKMANN trouve de nombreux dépôts articulaires d'urates. La formule sanguine de ce malade était la suivante :

Globules rouges :	4.250.000;	globules blancs :	104.600
Polynucléaires neutrophiles			6
Lymphocytes			92
Formes de transition.....			2

GARCIN a observé une crise de goutte articulaire aiguë du gros orteil chez un sujet d'une cinquantaine d'années atteint de leucémie myéloïde après cinq séances de rayons X.

Nous rapporterons un peu plus longuement l'observation de CECONI (1930) où la détermination de l'uricémie a été pratiquée. Il s'agissait d'un homme de 70 ans, chanteur ambulant, éthylique avéré, qui depuis deux ans se plaignait de douleurs dans l'hypocondre gauche et de douleurs osseuses vagues. L'examen montrait, en dehors de la pâleur des téguments et des muqueuses, une grosse rate débordant le rebord costal de trois travers de doigt, un foie augmenté de volume et quelques

petits ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux. Sa formule sanguine était la suivante :

Hémoglobine : 65. —	Globules rouges : 3.950.000
	Globules blancs : 24.000
	Plaquettes : 320.000
Polynucléaires neutrophiles	55,3
Polynucléaire éosinophile.....	0,3
Polynucléaires basophiles.....	2
Myéloblaste.....	1
Myélocytes neutrophiles.....	24,5
Myélocytes éosinophiles	1,3
Myélocytes basophiles	2,2
Métamyélocytes neutrophiles	10,4
Métamyélocyte éosinophile	1
Métamyélocytes basophiles.....	1,3
Monocyte.....	0,2
Lymphocyte	0,5

En somme, il s'agissait d'une leucémie myéloïde absolument typique. L'uricémie était de 94 mgr., l'uricurie de 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par 24 heures. Ce malade fut soumis à la radiothérapie. Au bout de quelques séances de radiothérapie apparaît une attaque de goutte du gros orteil droit. L'uricémie ne fut pas dosée à ce moment, mais l'uricurie qui était à 0,25 le 1^{er} jour de l'attaque, augmente à 0,78 le 2^e jour, se maintient à 0,75 le 3^e jour, pour redescendre à 0,70 le 4^e jour et 0,25 le 5^e. L'attaque de goutte était alors terminée.

ETEVE dans sa thèse (1938) rapporte l'observation d'un homme de 37 ans, manoeuvre, qui avait été hospitalisé une première fois le 15 juillet 1931, à l'Hôtel-Dieu, pour une augmentation de l'abdomen apparue en 1930. Elle était due à une hypertrophie considérable de la rate qui mesurait environ 23 cm. sur la ligne mamelonnaire et 32 cm. dans le plus grand diamètre. Cette splénomégalie était due à une leucémie myéloïde comme le montrait la formule sanguine :

Hématies : 2.712.000; Leucocytes : 302.000.	
Polynucléaires neutrophiles	21
Polynucléaires éosinophiles.....	1,5
Polynucléaires basophiles.....	4

Myélocytes neutrophiles.....	42
Myélocytes éosinophiles	2
Promyélocytes neutrophiles.....	4,5
Métamyélocytes neutrophiles	20
Myéloblastes	2
Grand lymphocyte	1
Monocytes	2
avec 0,4 normoblastes éosinophiles pour 100 leucocytes.	

Pendant sept ans, ce malade subit de très nombreuses séances de radiothérapie qui amenaient chaque fois le nombre des leucocytes à des taux voisins de 5.000, mais les rechutes ne tardaient pas à survenir. Au début de 1938, le nombre des globules rouges est de 144.000. Une nouvelle série de rayons X est entreprise, mais il apparaît en cours de traitement une température élevée entre 38° et 40°, d'importantes manifestations cutanées leucémiques et des phénomènes articulaires comportant trois localisations successives : d'abord à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil gauche, puis à celle du 4^e doigt à droite, enfin à l'articulation métacarpo-phalangienne de l'auriculaire gauche. Chaque fois il s'agissait de tuméfaction rouge oedémateuse au niveau de l'articulation sans lésion du squelette à la radiographie. Ces accès de goutte étaient très fugaces, cédant en 24 heures. L'uricémie était de 62 mgr. 5.

Un certain nombre d'observations concernent des associations de goutte et de myélose subleucémique ou aleucémique.

Nous serons brefs sur l'observation de VON SCHAFFT (1930), où il s'agit d'un nourrisson de 5 mois présentant de nombreux tophi goutteux et dont la formule sanguine comprenait 32.400 leucocytes avec :

Leucoblastes	9
Métamyélocytes	40
Polynucléaires	20
Lymphocytes	17
Mononucléaires.....	5

Les tophi augmentaient rapidement lorsque la mort survint par broncho-pneumonie.

L'uricémie n'a pas été déterminée.

Elle n'a également pas été déterminée dans l'observation de SCHULTZ (1931), où il s'agissait d'un homme de 21 ans, présentant des troubles gastro-intestinaux d'allure banale depuis le mois de juin 1929. En même temps

s'installait une anémie importante et au mois de novembre apparaissait une attaque de goutte du gros orteil droit; les articulations des doigts étaient atteintes peu de temps après. L'hémogramme était alors le suivant :

Hémoglobine : 65. — Globules rouges :	2.020.000
Globules blancs :	4.600
Plaquettes :	90.000
Polynucléaires neutrophiles	7,5
Métamyélocytes neutrophiles	4,5
Lymphocytes	25
Monocytes	1,5
Mastzellen	1,5
avec anisocytose, poikilocytose et granulations toxiques des leucocytes.	

La mort survint peu de temps après, le malade étant tombé brusquement dans le coma. L'autopsie montra un infiltrat leucémique particulièrement marqué au niveau du foie, de la rate et des ganglions; cet infiltrat était formé de lymphocytes. Les lésions articulaires étaient bien des lésions de goutte. Au niveau des reins il existait à la fois des cristaux d'urate de soude dans le tissu interstitiel et dans les tubes urinifères comme dans le rein goutteux de TODD et des cristaux d'acide urique dans les tubes urinifères comme dans le rein de RAYER, sans infarctus d'acide urique, c'est-à-dire de cristaux d'urate d'ammoniaque, comme dans les leucémies.

Dans l'observation de BRUNNER (1932), il s'agit d'une myélose subleucémique dont le début remontait à 1921. A cette époque, son malade avait présenté dans l'hypocondre gauche une tumeur qui régressa après radiothérapie. En 1926 apparaît une attaque de goutte siégeant au 3^e doigt de la main droite, puis au niveau du gros orteil gauche. Ces attaques se renouvellent l'année suivante. de nombreux tophi apparaissent alors. Il existe en outre quelques ganglions cervicaux et une énorme rate dont le pôle inférieur atteint l'ombilic. Le foie déborde les fausses côtes de 3 cm. La numération globulaire donne les résultats suivants :

Valeur globulaire : 0,96; Globules rouges : 3.500.000

Globules blancs : 24.000

Myéloblastes	3
Métamyélocytes	4
Polynucléaires neutrophiles	76
Polynucléaires basophiles	7
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	3
autres éléments mononucléés	5

L'uricémie était alors de 139 mgr., l'uricurie était de 0 gr. 84.

L'autopsie montra une infiltration leucémique typique et confirma le diagnostic de goutte.

VINING et THOMSON (1934) rapportent une observation comparable aux précédentes. Il s'agit d'un enfant de 3 ans 1/2 qui présente en juin 1933 une adénopathie cervicale, puis en octobre une atteinte goutteuse particulièrement sévère. Non seulement les petites articulations des mains et des poignets furent atteintes, mais également les coudes, les genoux et les chevilles. Peu de temps après, des tophi apparaissent. Signalons enfin que la rate débordait légèrement les fausses côtes.

L'hémogramme montrait essentiellement une anémie intense :

Globules rouges : 1.040.000; globules blancs : 2.950

Polynucléaires neutrophiles 60,5

Lymphocytes 36

Monocytes 3,5

Ce fut l'autopsie qui permit de porter le diagnostic de myélose aleucémique en montrant des lésions absolument typiques. L'uricémie n'avait pas été étudiée, mais il est particulièrement intéressant de constater que cet enfant présentait des antécédents héréditaires de goutte, son arrière-grand'mère et un de ses oncles avaient été atteints de cette affection.

CONCLUSIONS.

L'augmentation de l'uricémie semble extrêmement fréquente dans les leucémies, qu'il s'agisse de leucémie myéloïde ou lymphoïde, ou même de myéloses aleucémi-

ques ou subleucémiques. Nous l'avons trouvée augmentée 8 fois sur 9. Cette hyperuricémie existe avant toute irradiation; elle augmente par la radiothérapie pendant que les séances d'irradiation sont en cours, mais l'uricémie peut être trouvée à des taux normaux chez des malades ayant été convenablement traités et améliorés depuis longtemps. Les cas où coexistent leucémie et goutte sont relativement rares : dans certains cas, mais ce sont peut-être les moins nombreux, c'est au cours des séances de radiothérapie que l'on voit survenir l'attaque de goutte.

L'URICÉMIE AU COURS DES AUTRES AFFECTIONS DE LA SÉRIE BLANCHE

Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune publication sur l'uricémie au cours des agranulocytoses et nous n'avons pu recueillir aucune observation personnelle. On trouvera plus loin, cependant, une observation d'aleucie hémorragique où le nombre des globules blancs était tombé à 600 avec 46 % de polynucléaires. Mais il ne s'agissait pas d'agranulocytose pure, il existait une anémie de 1.500.000 globules rouges et nous avons classé cette observation avec les affections touchant à la fois la série blanche et la série rouge. L'uricémie y était à 112 mgr.

Il nous reste à étudier l'uricémie au cours des leucocytoses.

L'URICÉMIE AU COURS DES LEUCOCYTOSES.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune étude sur l'uricémie au cours des leucocytoses. Nos recherches personnelles ont porté sur 20 cas de leucocytoses comprises entre 15.000 et 38.000 globules blancs. Il s'agissait des affections les plus diverses. Nous n'avons trouvé de modifications de l'uricémie que dans deux cas.

Observation N° 10 (observation recueillie dans le service du Prof. SORREL). — Janine de O..., âgée de 14 ans, a été prise le 18 janvier 1944 de violentes douleurs abdominales sans vomis-

sements ni constipation. Le lendemain, il existe une contracture importante de la fosse iliaque droite, s'accompagnant d'une vive douleur au toucher rectal.

A l'intervention existe un abcès rétro-cæcal. L'appendicectomie est pratiquée. Les suites opératoires sont marquées par une fistule cæcale avec suppuration prolongée de l'abcès aboutissant à la suppuration de la paroi.

Quelques jours après l'intervention, l'hémogramme montre :

Hémoglobine : 75. —	Globules rouges : 3.780.000
	Globules blancs : 16.400
Polynucléaires neutrophiles	73,5
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Grands lymphocytes	13
Lymphocytes	2,5
Monocytes	8

L'uricémie est à 80 mgr.

Observation N° 11 (observation recueillie dans le service du Prof. SORREL). — Jacques D..., âgé de 10 ans, a présenté une brûlure étendue par eau bouillante atteignant la face antérieure du thorax et de l'épaule. Cette brûlure a abouti à une suppuration importante.

Il existe une leucocytose moyenne avec éosinophilie.

Hémoglobine : 80. —	Globules rouges : 4.250.000
	Globules blancs : 15.600
Polynucléaires neutrophiles	64,5
Polynucléaires éosinophiles	19
Grands lymphocytes	11
Lymphocytes	2
Monocytes	3,5

L'uricémie était à 83 mgr.

En dehors de ces deux cas, les 18 autres malades présentaient des uricémies normales. Nous ne rapporterons pas en détail leurs observations. Voici simplement un tableau comportant le diagnostic et le taux de l'uricémie.

Diagnostic	Leuco- cytes par mm ³	Pourcen- tage de poly- nucléaires	Uricémie en mgr
Rhumatisme articulaire aigu.....	29.400	86	32
Scarlatine avec encéphalite.....	21.900	86	32
Phlegmon périnéphrétique.....	34.200	89	34
Oto-mastoidite.....	25.400	79	37
Pleurésie purulente.....	27.900	77	38
Pleurésie purulente.....	17.400	86	38
Abcès de la fesse.....	23.200	83	39
Septicémie à staphylocoque.....	38.200	87	40
Staphylococcie maligne de la face.....	33.000	81	41
Ostéomyélite.....	27.200	77	41
Ostéomyélite.....	31.400	78	41
Ostéomyélite.....	18.500	82	43
Angine pultacée.....	19.200	76	44
Ostéomyélite.....	43.200	89	44
Pleurésie purulente.....	27.900	87	45
Angine pultacée.....	19.300	79	45
Méningite cérébro-spinale.....	19.200	77	46
Oto-mastoidite.....	19.500	84	48

Il est impossible d'établir un rapport quelconque entre le taux de la leucocytose et le pourcentage en polynucléaires et l'uricémie. L'uricémie basse semble être la règle en cours des leucocytoses. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser des deux cas où nous avons trouvé une uricémie élevée.

L'URICÉMIE DANS LES AFFECTIONS DE LA SÉRIE ROUGE

Au cours des affections de la série rouge les modifications de l'uricémie ont été moins étudiées que dans la série blanche, ce qui peut s'expliquer par le fait que l'association avec la goutte est beaucoup plus exceptionnelle que dans les leucémies. Nous allons d'abord étudier les anémies dont nous rapprocherons les ictères hémolytiques, puis les polyglobulies.

L'URICÉMIE AU COURS DES ANÉMIES

Déclarons d'abord que nous n'avons observé personnellement aucun cas d'association d'anémie et de goutte. D'autre part les modifications de l'uricémie sont loin d'être aussi fréquentes et importantes que dans la série blanche.

LES ANÉMIES S'ACCOMPAGNANT D'HYPERURICÉMIE.

Nous allons voir d'abord les cas où l'uricémie est augmentée : il s'agit d'anémies d'étiologie variée.

Observation N° 12 (Il s'agit d'une anémie pernicieuse, peut-être aggravée par les restrictions alimentaires). — Mme N..., Yvonne, femme de ménage, âgée de 50 ans, avait été hospitalisée pour la première fois en avril 1940, à l'hôpital Lariboisière, pour anémie pernicieuse. Elle fut traitée par l'hépatothérapie et des transfusions sanguines et sortit guérie au bout de 3 semaines. Une première rechute survint en décembre 1942 et elle fut hospitalisée à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu : elle était alors d'une pâleur très marquée et présentait des œdèmes importants. La numération globulaire montrait une anémie à 1.070.000 globules rouges, anémie qui ne se répara que lentement puisqu'il n'y avait encore que 2.490.000 globules rouges à la sortie de la malade à la fin de février 1943.

Une nouvelle rechute survint en juin 1943, la malade est hospitalisée le 23 juin avec un état général très sérieux : il existe des œdèmes, la pâleur est intense, l'asthénie profonde. Il semble que la mort va survenir en quelques heures. L'hémogramme donne les résultats suivants :

Hémoglobine : 10. —	Globules rouges : 780.000
	Globules blancs : 1.200
Polynucléaires neutrophiles	24
Polynucléaire éosinophile.....	1
Lymphocytes	74
Monocyte.....	1
avec 2 normoblastes pour 100 globules blancs.	

Le myélogramme montra la nature pernicieuse de cette anémie :

Proérythroblastes.....	21
Normoblastes.....	35
Mégaloblastes	4
Leucoblastes	2
Promyélocytes neutrophiles.....	4
Myélocytes neutrophiles.....	25
Myélocytes éosinophiles	5
Polynucléaires neutrophiles	4

L'uricémie était à 140 mgr.

Sous l'influence de l'hépatothérapie l'amélioration survint rapidement; les crises réticuloleucocytaires et normoblastiques se produisent et le 7 juillet il existe 2.745.000 globules rouges avec 3.700 globules blancs. L'uricémie n'est plus alors que de 68 mgr.

Observation N° 13. — Paul B..., âgé de 68 ans, scieur de bois, est hospitalisé une première fois en 1940 pour une anémie grave. Il fait un second séjour de 4 mois à l'hôpital en 1942 : on constate alors une anémie légèrement hyperchrome avec 54 % d'hémoglobine, 1.980.000 globules rouges et 6.200 globules blancs, avec une formule leucocytaire normale. Il est traité par des transfusions sanguines et par l'hépatothérapie. Il sort très amélioré en octobre 1942.

En mai 1943, il est hospitalisé à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Il se plaint d'un asthénie intense et de dyspnée d'effort. Il est pâle, présente quelques pétéchies au niveau des membres inférieurs. La palpation du sternum et du squelette de l'avant-bras est douloureuse. Il existe un souffle systolique anémique de

la pointe. Les réflexes achilléens sont abolis, les réflexes rotuliens sont très faibles. La langue est normale. L'hémogramme montre :

Hémoglobine : 25. — Globules rouges :	1.445.000
Globules blancs :	2.200
Polynucléaires neutrophiles	40
Polynucléaire éosinophile.....	1
Monocytes	4
Grands lymphocytes	4
Lymphocytes	48
Leucoblastes	3

Il existe une très forte anisocytose avec macrocytose. Le diagnostic d'anémie pernicieuse semble cliniquement vraisemblable. Mais la ponction sternale ramène une moelle hypoplasiée dont la formule est normale. Il n'y a pas de mégalo blastes.

L'uricémie est de 100 mgr. alors que le malade est traité depuis un mois par l'hépatothérapie. L'anémie se répare, d'ailleurs assez lentement et le 23 septembre 1943, alors que le nombre des globules rouges dépasse 3.500.000 l'uricémie est retombée à 38 mgr.

Observation N° 14. (Observation recueillie dans le service du Dr. MARQUEZY). — Cette observation concerne une anémie avec splénomégalie intermittente qui présenta deux poussées de déglobulisation intense et fébrile, alors que la résistance globulaire était normale. Il est difficile de l'étiqueter de façon précise.

Jacqueline L..., âgée de 15 ans, fit un premier séjour à l'hôpital Trousseau du 2 novembre 1942 au 23 mars 1943 pour une anémie intense dont le début remontait à un mois environ. Cette anémie s'accompagnait d'une asthénie légère. Il existait une teinte jaune pâle des téguments. L'examen complet ne révélait aucune anomalie : la rate était normale à cette époque. La numération montrait 1.200.000 globules rouges, 9.900 globules blancs et 55 % d'hémoglobine. Le myélogramme était normal.

Les transfusions sanguines et les extraits hépatiques amenèrent une amélioration assez rapide : à la sortie de l'hôpital il existait 3.690.000 globules rouges et 6.300 globules blancs avec 95 % d'hémoglobine.

En août 1943 apparaît un ictère avec urines foncées et selles normales. La température est à 38° une journée. Cet ictère ne dure que 5 à 6 jours.

En septembre, l'enfant est fatiguée, le nombre de globules rouges retombe à 2.470.000 et elle est hospitalisée à nouveau le 29 septembre. Il existe alors un léger subictère et la rate est légèrement palpable. La déglobulisation s'accroît pendant le mois d'octobre, du 11 au 30 la température est élevée, oscille largement

en dépassant 39°. Le 22, il n'y a plus que 935.000 globules rouges. La résistance globulaire est normale.

Mais la température une fois tombée, l'anémie se répare spontanément sans que l'on aie institué le moindre traitement et l'enfant sort le 24 décembre avec un nombre de globules rouges dépassant 4.000.000.

Plusieurs uricémies furent pratiquées :

Le 4 novembre, l'uricémie était de 55 mgr., alors que le nombre des globules rouges était de 1.770.000, le 27 novembre elle était de 46 mgr. avec 2.880.000 globules rouges et le 17 décembre elle s'élevait à 88 mgr. pour 4.430.000 globules rouges.

Observation N° 15. — Mme Gabrielle V..., âgée de 47 ans, ménagère, est traitée depuis le début de 1942 pour une anémie importante qui est apparue progressivement. Dès cette époque, l'asthénie était très marquée, la pâleur intense; il existait quelques épistaxis. Une formule sanguine donnait les résultats suivants :

Hémoglobine : 30. — Globules rouges : 1.920.000
 Globules blancs : 2.600
 Valeur globulaire : 0,88

Polynucléaires neutrophiles	31
Polynucléaires éosinophiles.....	9
Polynucléaire basophile.....	1
Monocytes	2
Grands lymphocytes.....	17
Lymphocytes	35
Myélocytes	2
Leucoblastes	3

avec anisocytose assez importante et polychromotophilie.

Cette formule sanguine ne varie guère pendant les quelques mois où la malade fut hospitalisée.

En mai 1943 le tableau clinique est à peu près identique, mais on découvre une splénomégalie : la rate débord le rebord costal de 3 cm.

En mars 1944 la malade est à nouveau hospitalisée. La rate a encore augmenté de volume, débordant le rebord costal de 5 cm. L'hélogramme montre alors :

Hémoglobine : 37. — Globules rouges : 1.100.000
 Globules blancs : 2.300

Polynucléaires neutrophiles	60
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Monocyte.....	1

Grands lymphocytes	3
Lymphocytes	28
Myélocytes neutrophiles.....	6
avec anisocytose et macrocytose.	

Le myélogramme montrait quelques rares mégalo blasts.

Malgré les transfusions sanguines et l'hépatothérapie aucune amélioration ne se dessine, bien au contraire, le nombre des globules rouges tombe au-dessous de 1.000.000 au mois d'avril 1944.

L'uricémie est le 20 mars de 66 mgr.

Là encore un diagnostic précis était difficile à porter. Nous nous contenterons de celui d'anémie splénique.

Observation N° 16. — En 1934, à l'âge de 67 ans, Léopoldine D..., a été hospitalisée à l'hôpital Laënnec pour une anémie grave sur laquelle nous ne possédons aucun détail. Elle sortit guérie au bout de cinq mois.

En 1942, la reprise d'une asthénie intense et d'un amaigrissement important la font hospitaliser à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Elle présente alors une pâleur intense des téguments et des muqueuses, une langue décapillée, vernissée et douloureuse; il existe à la pointe du cœur un souffle anémique.

L'hémogramme montre une anémie hypochrome importante :

Hémoglobine : moins de 20 %. Globules rouges : 1.402.000
Globules blancs : 3.300

Polynucléaires neutrophiles	56
Polynucléaire éosinophile.....	1
Monocyte.....	1
Grands lymphocytes	8
Lymphocytes	34

Sans aucune modification de taille ni de formes, ni d'hématies alors que ces modifications apparurent ultérieurement.

Le myélogramme ne put être fait, la gastroscopie montre une muqueuse pâle, atrophiée dans presque toute l'étendue de l'estomac.

L'uricémie était à 66 mgr. alors que l'hépatothérapie était abandonnée depuis plusieurs mois.

L'évolution se fit en deux mois vers la mort, malgré la mise en œuvre de la thérapeutique habituelle. Les globules rouges tombèrent à 663.000 au bout de six semaines sans qu'il y ait eu de crise réticulocytaire et la mort survint au milieu de quelques signes infectieux. L'autopsie confirma l'absence de toute néoplasie.

Observation N° 17 (Observation recueillie dans le service du Dr BOULIN) : Anémie hypochrome — Jules S ..., âgé de 72 ans, fut hospitalisé le 12 août 1944 à l'hôpital Saint-Antoine pour une anémie intense. Il est extrêmement asthénisé et ne peut guère donner de renseignements sur l'évolution de son affection.

L'examen, outre la pâleur intense, révèle un syndrome neuro-anémique caractérisé par une diminution de la force musculaire des membres inférieurs, des troubles sensitifs subjectifs et un signe de Babinski bilatéral.

L'anémie est très marquée :

Hémoglobine : 10. — Globules rouges : 1.300.000

Globules blancs : 14.600

Polynucléaires neutrophiles 91

Grands lymphocytes 2

Lymphocytes 5

Monocytes 2

Le myélogramme est normal, il n'y a pas de mégalo blasts.

L'uricémie est de 86 mgr., l'uricurie de 1 gr. 67 par 24 heures. Ce malade n'avait jamais été soumis à l'hépatothérapie.

La mort survint en quelques jours. L'autopsie ne put être faite. La possibilité d'un néoplasme ne put être éliminée d'une façon formelle.

Observation N° 18. (Observation recueillie dans le service du Dr MARQUÉZY). — Il s'agit d'une anémie posthémorragique chez un hémophilo-hémogénique. Fernand F..., âgé de 10 ans, fut hospitalisé en janvier 1942 à la suite d'une très abondante épistaxis s'accompagnant d'ecchymoses sur les membres inférieurs, de purpura au niveau du tronc et d'une pâleur importante. L'examen somatique ne montrait rien de particulier, si ce n'est un léger souffle systolique anémique. Par contre l'examen hématologique était assez évocateur.

Hémoglobine : 50. — Globules rouges : 1.310.000

Leucocytes : 10.200

Plaquettes : 19.000

Polynucléaires neutrophiles 68

Polynucléaire basophile 1

Grands lymphocytes 16

Monocytes 19

Lymphocytes 4

Plasmocyte 1

Avec un temps de coagulation de 25 minutes, un temps de saignement de 2 minutes et un signe de lacet positif.

La ponction sternale montrait une moelle érythroblastique :

Lymphoblaste.....	1,3
Promyélocyte éosinophile	0,3
Myélocytes neutrophiles.....	17
Myélocytes éosinophiles	2,3
Métamyélocytes neutrophiles	0,3
Polynucléaires neutrophiles	14
Polynucléaires éosinophiles.....	1,3
Monocyte.....	1
Lymphocyte	0,3
Normoblastes.....	55,3
Mégakaryocytes	2,3

L'étude des antécédents familiaux apprenait que la grand-mère paternelle et un frère du père de l'enfant présentaient de fréquentes épistaxis.

Traité par l'hépatothérapie et par injection de sérum équin, l'enfant s'améliora rapidement. En un mois le chiffre des globules rouges se relève à 3.400.000. Pendant 18 mois, l'enfant va bien, ne saigne plus. Mais en octobre 1943 il recommence à présenter des ecchymoses sur les jambes et la région sacrée. Le temps de coagulation est de 32 minutes et pour la première fois le temps de saignement est très augmenté : 39 minutes.

Le 11 décembre survient une très abondante épistaxis entraînant une chute des globules rouges à 2.500.000.

Le 13 décembre l'uricémie est de 75 mgr.

Observation N° 19. — Eugène L., 51 ans, employé de commerce, ressent le 26 février après le dîner, un malaise intense se prolongeant quelques minutes. Les trois jours suivants il se plaint de douleurs abdominales diffuses et d'une asthénie profonde. A son entrée à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu le 4 mars, on constate que ces troubles relèvent d'une hémorragie digestive. Les téguments et les muqueuses sont très pâles, les selles sont noires, la réaction de Boas y est positive. L'héмограмме montre une anémie importante :

Hémoglobine : 44. — Globules rouges : 2.840.000	
Globules blancs : 14.400	
Polynucléaires neutrophiles	82
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Lymphocyte	1
Grands lymphocytes	8
Monocytes.....	17

Cette anémie passa à 1.400.000 trois semaines plus tard, une hématoméose étant survenue.

Des antécédents de douleurs abdominales plus ou moins ryth-

mées par les repas firent penser à une origine ulcéreuse probable de cette hémorragie. Mais la radiographie et la gastroscopie ne donnèrent pas de certitude absolue.

L'uricémie quelques jours après l'hématémèse était à 71 mgr.

Observation N° 20. — Mme G..., Julie, âgée de 86 ans, présente lors de son hospitalisation le 20 mai 1943, une grande maigreur une asthénie importante, une pâleur marquée, quelques œdèmes discrets des membres inférieurs. L'anémie est d'intensité moyenne.

Hémoglobine : 68. — Globules rouges : 3.250.000
Globules blancs : 3.440

Polynucléaires neutrophiles	61
Polynucléaire éosinophile.....	1
Lymphocytes	6
Grands lymphocytes.....	27
Monocytes.....	5

Cette anémie semble en rapport avec les très importantes restrictions alimentaires subies par la malade, comme en témoigne l'abaissement des protides sanguins à 56 gr., dont 42 gr. de sérine et 14 gr. de globuline. Il existait en outre un rhumatisme chronique typique.

Le taux de cette anémie ne varia guère pendant les trois mois que dura l'hospitalisation de la malade.

L'uricémie est à 135 mgr.

Observation N° 21. — Henri R..., âgé de 66 ans, est hospitalisé le 29 septembre 1943, pour des douleurs abdominales survenues depuis 2 à 3 mois. Il a maigri de 32 kg., sa pâleur est intense, sa langue lisse et décapillée. L'abdomen est volumineux et présente tous les signes d'une ascite libre d'abondance moyenne. Il existe quelques œdèmes des membres inférieurs. Enfin les urines sont très troubles, contiennent de très nombreux polynucléaires mais pas de germes, et le toucher rectal fait percevoir une masse profonde bloquant le petit bassin.

Une numération globulaire montre une anémie importante :

Globules rouges : 2.500.000. — Globules blancs : 14.720.

Polynucléaires neutrophiles	87
Monocytes	2
Grands lymphocytes	10
Lymphocyte	1

L'uricémie est de 80 mgr. par litre.

La mort survient le 11 octobre. L'autopsie montre qu'ils'agissait d'un volumineux cancer de la vessie ayant largement envahi le péritoine.

Telles sont les anémies où nous avons pu observer une augmentation de l'uricémie. Aucune d'entre elles ne présentait de manifestations goutteuses ou n'en avait présenté auparavant. Ces anémies se répartissaient ainsi : deux anémies pernicieuses, deux anémies spléniques, deux anémies hypochromes ayant évolué comme des anémies aplastiques, deux anémies posthémorragiques dont l'une était survenue chez un hémophilo-hémogénique, une anémie de carence et une anémie néoplasique. Si nous mettons à part l'anémie de carence où l'association avec un rhumatisme chronique peut prêter à discussion, nous constatons que les taux les plus élevés ont été trouvés dans les anémies pernicieuses. Mais ces taux élevés ne le demeuraient pas d'une façon constante : dans l'observation N° 12, l'uricémie s'abaisse alors que la malade est en pleine période de régénération. Dans l'observation N° 13, elle est redevenue normale à une période où la stabilisation est acquise depuis quelques mois. A l'inverse dans l'observation N° 14 d'anémie splénique nous voyons l'uricémie s'élever au moment où le taux des globules rouges s'élève. Nous verrons plus loin, en étudiant la pathogénie, comment on peut essayer d'interpréter ces variations.

LES ANÉMIES

NE S'ACCOMPAGNANT PAS D'HYPERURICÉMIE.

Mais l'augmentation de l'uricémie semble inconstante dans les anémies, quelle que soit la nature de l'anémie. Voici un certain nombre d'observations qui en font foi.

Observation N° 22 (Observation recueillie dans le service du Dr BOULIN). — Mme V..., âgée de 67 ans se plaint depuis le début de 1944 de vives douleurs osseuses, elle a perdu l'appétit, est très asthénique. Sa pâleur est très marquée, la langue est décapillée. L'hémogramme confirme l'importance de l'anémie.

Hémoglobine : 30. —	Globules rouges :	1.150.000
	Globules blancs :	2.600
	Valeur globulaire :	1,7
Polynucléaires neutrophiles		67
Polynucléaires basophiles		1
Grands lymphocytes		23

Lymphocytes	26
Monocytes	3
avec anisocytose et poikilocytose.	

L'achlorhydrie est totale. La radiographie permet d'éliminer une néoplasie digestive et le diagnostic d'anémie pernicieuse est probable, malgré l'absence de mégalo blastes à la ponction sternale. Mais celle-ci ne fut pratiquée qu'après un traitement prolongé par l'hépatothérapie, au moment où le nombre des globules rouges était remonté au-dessus de 3 millions.

L'uricémie était alors à 35 mgr.

Observation N° 23. — Il s'agit là encore vraisemblablement d'une anémie pernicieuse. Mme Gr..., Olympe, âgée de 59 ans, manutentionnaire, fit un premier séjour à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, en décembre 1942. Depuis quelques semaines elle était pâle, dyspnéique, asthénisée et se plaignait de légers œdèmes des membres inférieurs. On trouvait alors :

Hémoglobine : 50. — Globules rouges :	1.500.000
Globules blancs :	5.600
Polynucléaires neutrophiles	73
Polynucléaires éosinophiles.....	2,5
Lymphocytes	21,5
Monocytes	3
avec anisocytose et polychromatophilie.	

Sous l'influence de l'extrait hépatique le nombre des hématies s'élève progressivement. Une crise réticulocytaire des plus nettes se produit (17,5 %) et la malade sort le 8 février 1943 avec 4.245.000 globules rouges.

Elle est hospitalisée à nouveau en octobre 1943 à l'occasion d'une rechute.

L'hémogramme montre alors :

Globules rouges : 2.800.000. — Globules blancs :	10.806
Polynucléaires neutrophiles	70
Polynucléaires éosinophiles.....	10
Lymphocytes	4
Grands lymphocytes	14
Monocytes	1

Le myélogramme montrait :

Polynucléaires neutrophiles	24
Polynucléaire éosinophile.....	1
Myélocytes neutrophiles.....	54
Métamyélocytes neutrophiles	4
Myélocytes éosinophiles	17

avec, pour 100 éléments blancs :

Proérythroblastes.....	2
Normoblastes.....	32

L'uricémie est alors de 20 mgr.

Observation N° 24 (Observation recueillie dans le service du Dr MOUQUIN). — Il s'agit là encore d'une anémie hyperchrome sans mégalo-blaste.

Mme L..., Gabrielle, âgée de 54 ans, sans profession, a souffert en mai 1941 de douleurs épigastriques violentes, à type de brûlure, survenant 4 à 5 heures après les repas. Ces douleurs ont duré trois mois et n'ont jamais reparu depuis. Mais progressivement une asthénie très importante est survenue, au point que la malade ne peut quitter le lit. Elle est très pâle et légèrement ictérique. L'examen clinique est négatif et la radiographie ne montre pas de lésions digestives.

L'anémie est très marquée :

Hémoglobine : 46. — Globules rouges : 2.000.000
Globules blancs : 1.600

Polynucléaires neutrophiles	77
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Lymphocytes	12
Monocytes	5
Myélocytes	1
Cellules indifférentiées	3

avec 2 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Le myélogramme est normal. Il n'y a pas de mégalo-blastes.

L'uricémie est à 41 mgr. avant tout traitement. Elle se maintient à ce taux les premiers jours de l'hépatothérapie, puis tombe à 27 mgr. au bout de 12 jours. A ce moment il existe 2.585.000 globules rouges. La réticulocytose n'a pas dépassé 3 %.

Observation N° 25 (Anémie de carence). — Depuis janvier 1942, Mme S..., Marie-Thérèse, âgée de 59 ans, était anorexique, très fatiguée, et présentait des oedèmes des membres inférieurs. Elle avait subi de très grosses restrictions alimentaires. Elle est hospitalisée le 11 novembre 1942. On constate alors une pâleur très marquée, un souffle systolique de la pointe. Il existe 1.120.000 globules rouges, 5.000 globules blancs. On ne trouve aucun signe radiologique de néoplasie. La gastroscopie montre une muqueuse atrophiee, les vaisseaux sont très apparents. En un mois la malade réagit à l'hépatothérapie et sort avec 3.680.000 globules rouges le 20 décembre 1942.

Elle est hospitalisée à nouveau le 23 juin 1943. Les symptômes

sont les mêmes que lors de son premier séjour à l'hôpital. La numération donne alors les résultats suivants :

Hémoglobine : 18. — Globules rouges :	1.200.000
Globules blancs :	3.000
Polynucléaires neutrophiles	47
Polynucléaire éosinophile.....	1
Lymphocytes	58
Monocyte.....	1
Myélocytes neutrophiles.....	3
avec 5 hématies nucléées pour 100 leucocytes.	

Un myélogramme est pratiqué :

Proerythroblastes basophiles.....	14
Proerythroblastes orthochromatiques	16
Normoblastes.....	34
Cellules souches	6
Promyélocytes	6
Myélocytes neutrophiles	4
Myélocytes éosinophiles	4
Métamyélocytes	4
Polynucléaires neutrophiles	12

L'uricémie est de 48 mgr.

Sous l'influence de l'hépatothérapie l'amélioration est rapide, le 20 juillet il existe 2.940.000 globules rouges, 4.160 globules blancs et 39 % d'hémoglobine. Il y a eu une crise réticulocytaire et normoblastique.

L'uricémie est à 41 mgr.

Observation n° 26 (Observation recueillie dans le service du Dr MARCHAL) Anémie de carence. — M. C..., 68 ans, garde-voie, est hospitalisé à l'hôpital Tenon en juillet 1943 pour une asthénie très marquée. Il a subi de fortes restrictions alimentaires. En dehors d'une pâleur intense l'examen complet ne montre rien d'anormal, mais l'hémogramme pratiqué le 29 juillet 1943 révèle une assez forte anémie :

Hémoglobine : 55. — Globules rouges :	2.600.000
Globules blancs :	4.400
Polynucléaires neutrophiles.....	51
Polynucléaires éosinophiles.....	7
Lymphocytes	19
Monocytes	23

Un myélogramme fut également pratiqué et montre une moelle hypoplasée :

Polynucléaires neutrophiles	41
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Métamyélocytes neutrophiles	6
Myélocytes neutrophiles.....	11
Monocytes	16
Lymphocytes	6
Normoblastes.....	17

Sous l'influence de l'hépatothérapie et des transfusions sanguines cette anémie se répara lentement. Le nombre des globules rouges atteint 3.500.000 le 12 août et resta ensuite à des taux voisins de façon permanente.

L'uricémie pratiquée le 20 octobre est de 38 mgr.

Observation N° 27 (Anémie de carence). — Mme Pe..., Jeanne, âgée de 80 ans est hospitalisée en juillet 1943 en vue de son placement dans un hospice de vieillards. Elle était sous-alimentée depuis de nombreux mois et est profondément asthénique. On est frappé par sa pâleur et par des œdèmes importants des membres inférieurs. Le cœur est normal, les urines ne contiennent pas d'albumine : on porte donc le diagnostic d'œdèmes de carence, ce que confirme le dosage des protides sanguins qui sont à 64 gr. (Sérine 38 gr. 60, globuline 25 gr. 45).

L'hémogramme montre une anémie importante :

Hémoglobine : 40. — Globules rouges : 2.080.000	
Globules blancs :	4.600
Polynucléaires neutrophiles	64
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Lymphocytes	5
Grands lymphocytes	24
Monocytes	4

L'uricémie est à 50 mgr.

Les œdèmes cédèrent rapidement au repos au lit, l'alimentation étant normale. Mais malgré l'hépatothérapie, il n'y eut aucune amélioration de la formule sanguine.

Observation N° 28 (Anémie de carence). — Mme Bl..., Marie, 76 ans, n'avait que de fort modestes ressources et a subi de grosses privations alimentaires. Elle est hospitalisée le 12 juillet 1942 dans un état de cachexie impressionnant. Sa pâleur est intense. Il n'y a pas d'œdème.

Une numération globulaire donne les résultats suivants :

Hémoglobine : 41. —	Globules rouges : 1.080.000
	Globules blancs : 10.200
Polynucléaires neutrophiles	66
Lymphocytes	14
Grands lymphocytes	14
Monocytes	6

Un myélogramme est pratiqué :

Promyélocyte neutrophile.....	1
Myélocytes neutrophiles.....	18
Myélocytes éosinophiles.....	3
Métamyélocytes neutrophiles.....	11
Métamyélocytes éosinophiles.....	3
Polynucléaires neutrophiles	20
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Lymphocytes	4
Normoblastes.....	31
Noyaux libres	6
Mégakaryocyte	1

Les protides sanguins sont abaissés : 35 gr. 80.

L'uricémie est à 28 mgr.

Malgré une alimentation normale et l'hépatothérapie la mort survint en quelques jours. L'autopsie confirma l'absence de toute néoplasie.

Observation N° 29 (Observation recueillie dans le service du Dr MARCHAL). — Anémie posthémorragique. Mme F..., âgée de 83 ans a présenté au début de septembre 1943 des épistaxis répétées dues à d'importantes varicocités de la cloison. Ces épistaxis ont entraîné une importante déglobulisation puisque le 21 septembre on trouve les chiffres suivants :

Hémoglobine : 40. —	Globules rouges : 1.890.000
	Globules blancs : 13.000
Polynucléaires neutrophiles	78
Lymphocytes	12
Monocytes.....	10
Avec 2 % de normoblastes.	

Sous l'influence de l'hépatothérapie et des transfusions sanguines ces chiffres se relèvent et le 18 octobre il existe 3.100.000 globules rouges.

L'uricémie est à cette date de 36 mgr.

Observation N° 30 (Observation recueillie dans le service du Dr MOUQUIN). — Anémie posthémorragique. Mme L..., Léonie, âgée de 51 ans était très fatiguée depuis deux mois. Au début de juin 1944, elle présenta une hématoméose très importante.

L'examen ne montre que des signes d'anémie intense :

Hémoglobine :	35. — Globules rouges :	1.595.000
	Globules blancs :	5.000
Polynucléaires neutrophiles		81
Lymphocytes		16
Monocytes		3

Le myélogramme était normal. Les recherches radiologiques d'une lésion digestive restèrent négatives.

L'uricémie pratiquée quelques jours après l'hématémèse était de 41 mgr.

Observation N° 31. (Anémie et purpura toxique). — Mlle La..., âgée de 42 ans, employée de bureau, absorbait régulièrement chaque soir depuis deux mois un comprimé d'allylisopropylacétylcarbamide (sedormid).

Le 17 septembre 1943 apparaît une hémorragie gingivale qui se répètera les jours suivants. Le 18 septembre survient une éruption pétéchiiale, prédominant aux membres inférieurs et s'accompagnant d'ecchymoses. Cette éruption s'accroît les jours suivants, des épistaxis accompagnent les gingivorragies.

Une numération globulaire montre le 23 septembre :

Hémoglobine :	30. — Globules rouges :	2.120.000
	Globules blancs :	6.480
	Plaquettes :	20.600
Polynucléaires neutrophiles		77,5
Polynucléaire éosinophile.....		1
Lymphocytes		3
Monocytes.....		9,3
avec 2 % de réticulocytose.		

Le temps de saignement est de 45 minutes, le temps de coagulation de 6 minutes 30.

Un myélogramme est pratiqué :

Leucoblastes	2
Promyélocytes neutrophiles.....	6
Myélocytes neutrophiles.....	19
Myélocytes éosinophiles	2
Myélocyte basophile	1
Métamyélocytes neutrophiles	6

Polynucléaires neutrophiles	20
Polynucléaire éosinophile.....	1
Lymphocytes	2
Monocytes.....	2
Normoblastes.....	30
Macroblaste.....	1
Noyaux libres	4
Plaques réticulées.....	4

L'uricémie le 23 septembre était de 20 mgr.

Sous l'influence de l'hépatothérapie l'anémie se répara rapidement. Le 11 octobre on compte 3.015.000 globules rouges, le nombre des plaquettes est redevenu normal, toute éruption a disparu. On a noté, 3,8 % de réticulocytes.

L'uricémie est alors de 45 mgr.

Observation N° 32 (Anémie chez une tuberculeuse pulmonaire).
— Mme F..., âgée de 42 ans, infirmière, est atteinte de tuberculose pulmonaire bilatérale depuis plusieurs mois. La température est oscillante, elle est pâle. Une numération globulaire montre une anémie importante :

Globules rouges : 3.000.000. — Globules blancs : 12.480

Polynucléaires neutrophiles	72
Polynucléaire éosinophile.....	1
Lymphocytes	8
Grands lymphocytes	18
Monocytes	2

L'uricémie est de 20 mgr. par litre.

Voici 11 observations qui comprennent 3 anémies hyperchromes dont 2 sont très vraisemblablement des anémies pernicieuses, 4 anémies de carence, 2 anémies posthémorragiques, 1 anémie toxique, et 1 anémie chez une tuberculeuse. Toutes présentaient des uricémies basses, égales ou inférieures à 50 mgr. Mais nous devons signaler que ces uricémies ont été pratiquées à des périodes différentes de l'évolution de l'affection. Parmi les anémies hyperchromes nous trouvons chez une malade une uricémie non augmentée en pleine période de déglobulisation; chez une autre l'anémie est réparée partiellement depuis un certain temps. Chez une troisième l'uricémie déjà basse en période de déglobulisation baisse encore pendant la période de réparation, réparation qui est d'ailleurs peu importante et ne s'accompagne pas de crise

réticulocytaire nette. Dans les *anémies de carence* les uricémies sont normales ou basses en pleine période de déglobulisation, chez trois malades. Elle baisse encore pendant la période de réparation chez l'une d'elles. Quant à la quatrième malade, l'uricémie a été pratiquée alors que l'anémie s'améliorait depuis un certain temps déjà. De même nous trouvons des uricémies basses dans nos anémies posthémorragiques en pleine anémie ou bien en période de réparation. Enfin notons qu'au cours de notre anémie toxique nous voyons l'uricémie s'élever légèrement au moment où l'hémogramme redevient normal.

Nous pouvons donc déjà conclure que s'il est assez fréquent de noter des uricémies élevées dans les anémies, ce n'est que de façon inconstante, et que le taux de ces uricémies est sujet à de très fortes variations au cours de l'évolution.

PRINCIPALES PUBLICATIONS

Examinons maintenant les perturbations du métabolisme urique qui ont pu être signalées par différents auteurs.

Peut-être SYDENHAM, en 1676, avait-il déjà constaté l'association de goutte et d'anémie : il signale, en effet, qu'une saignée peut déclancher une attaque de goutte, et, à cette époque, les saignées répétées auxquelles étaient soumis de nombreux malades devaient entraîner de grosses anémies. Il est vrai que la goutte était beaucoup plus fréquente qu'aujourd'hui, et qu'il a pu s'agir de simples coïncidences. HASKINGS en 1907 faisait les mêmes constatations que SYDENHAM. Cependant STRAUSS (1910) et BUELL (1919) étudiant le chimisme du sang après la saignée, se trouvaient pas de modifications de l'uricémie. Nous ne ferons que signaler également l'observation de GARROD qui a vu survenir une attaque de goutte chez une fillette de 10 ans souffrant d'une anémie dont il ne précise pas la nature. Le premier auteur qui, semble-t-il, ait étudié l'uricémie au cours des anémies est ROSENQUIST. Observant d'assez nombreuses anémies

à botriocéphale, il a vu des uricémies élevées : il cite des taux de 144 et même de 323 mgr. ! Ces taux se maintiennent également élevés pendant la période de réparation de l'anémie, après expulsion du parasite. Dans trois cas d'anémies pernicieuses il trouve également des uricémies élevées : il donne les chiffres de 183, 199 et 334 mgr.

MOHR (1905) observe un homme de 36 ans qui avait présenté trois hématémèses importantes en quelques jours et dont l'excrétion d'acide urique était très élevée, puisque, selon les jours, elle variait entre 0 gr. 72 et 1 gr. 87.

GETTLER et LINDEMANN (1920), dans un travail très important, étudient le chimisme sanguin dans 32 cas d'anémie pernicieuse. Ils trouvent des taux d'uricémie élevés dans un très grand nombre de cas. En effet dans 90 % de ces cas le taux de l'uricémie dépasse 60 mgr. par litre. GIBSON et HOWARD (1923) étudient l'uricémie de 15 sujets atteints d'anémie pernicieuse et traités par l'hépatothérapie et trouvent quelques taux assez élevés. Cependant KAHN et BARSKY (1919) dans 3 cas d'anémie pernicieuse trouvent des uricémies basses de 17,22 et 31 mgr.

PEPPER et AUSTIN (1916) publient l'observation d'un homme de 40 ans, présentant depuis deux ans une anémie intense avec dyspnée, œdèmes des membres inférieurs et léger subictère. Il existait 1.150.000 globules rouges, 4.600 globules blancs avec 26 % d'hémoglobine et de nombreuses hématies nucléées. Une splénectomie fut pratiquée : la rate était hypertrophiée, pesant 340 gr. Six mois après l'intervention le nombre des globules rouges était remonté à 4.400.000. PEPPER et AUSTIN ayant soumis leur malade à un régime pauvre en purines avant et après l'intervention constatent que l'excrétion d'acide urique a diminué de 22 % après l'intervention. Un résultat analogue (dilution de 47 %) avait été donné par LEE, VINCENT et ROBERTSON (1915).

Le travail le plus important sur le métabolisme de l'acide urique dans les anémies est dû à RIDDLE (1929). Cet auteur étudie les modifications apportées au métabolisme urique dans les anémies pernicieuses par l'hépa-

tothérapie. Il observe 12 malades; 8 hommes et 4 femmes, et un sujet sain servant de témoin. Aucun de ces malades n'avait été traité récemment par les extraits de foie, ils furent donc examinés au cours d'une rechute de leur anémie. Avant tout traitement 4 des malades avaient moins de 1.000.000 d'hématies; 6 avaient des taux compris entre 1.500.000 et 2.000.000. Six d'entre eux en étaient à la première rechute, 4 à la seconde, un à la cinquième et un à la septième.

La ration alimentaire de chaque malade et sa valeur calorique étaient étudiées chaque jour. Pour éviter un apport important d'acide urique exogène, il fut institué un régime pauvre en purines. En dehors de l'extrait hépatique aucun médicament ne fut administré, si ce n'est une solution d'acide chlorhydrique dont les malades recevaient 12 cm³ par jour sans aucune influence apparente sur le métabolisme de l'acide urique.

L'acide urique excrété par les urines fut dosé chaque jour. L'uricémie fréquemment évaluée, de même que des numérations globulaires étaient très souvent pratiquées. Avant tout traitement chaque malade fut observé pendant une période de 1 à 5 jours afin d'observer le métabolisme urique pendant la période de rechute de l'anémie.

Le taux de l'uricémie du témoin oscilla entre 33 et 47 mgr. pendant cette période; deux malades avaient des taux élevés, 125 mgr. pour l'un, mais il existait une néphrite chronique concomitante, 71 mgr. pour l'autre, mais il présentait des signes d'hyperthyroïdie, son métabolisme basal était augmenté de 47%. Trois malades avaient des taux moyens d'uricémie entre 42 et 50 mgr. Six avaient des uricémies basses entre 19 et 20 mgr. Chez tous l'uricurie se maintint entre 0 gr. 2 et 9 gr. 6 par jour.

En somme, avant le traitement, le métabolisme urique était normal. Puis l'hépatothérapie fut instituée. Une réponse satisfaisante fut observée chez tous les malades. La crise réticulocytaire survint au cours des deux premières semaines du traitement. Les globules rouges augmentèrent rapidement, les symptômes cliniques s'améliorèrent.

La réponse du métabolisme de l'acide urique à l'hépatothérapie fut caractérisée par une augmentation de l'uricémie et de l'uricurie. Ces modifications du métabolisme de l'acide urique peuvent être divisées en deux phases : la première phase comprend les deux premières semaines du traitement pendant lesquelles le taux des réticulocytes augmente. Elle est marquée par une augmentation suivie d'une diminution de l'uricémie et de l'uricurie. La deuxième phase suit la crise réticulocytaire et se poursuit pendant la période de réparation sanguine rapide. L'uricémie et l'uricurie restent basses.

L'augmentation initiale de l'uricémie était nette, 24 heures après le début de l'hépatothérapie. L'uricémie continua ensuite d'augmenter, atteignant sa valeur maxima après 4 à 6 jours de traitement. Il y eut alors une diminution de l'uricémie telle qu'au bout de 14 jours elle avait repris approximativement son taux de départ. L'uricurie varia de façon analogue : le taux maximum était trouvé entre le 5^e et le 7^e jour.

Des exceptions à ces variations ne furent notées que chez trois malades; chez eux les mêmes variations du métabolisme de l'acide urique furent trouvées, mais elles étaient retardées. Deux de ces malades recevaient un extrait hépatique moins actif, et la crise réticulocytaire fut aussi retardée. Le troisième malade avait un chiffre de globules rouges plus élevé, à 2.490.000.

L'augmentation de l'uricémie pendant les deux premières semaines varia entre 28^e et 239 %. L'augmentation la plus élevée fut de 11 à 55 mgr. L'augmentation de l'uricurie varia entre 74 et 531 %; l'augmentation la plus forte était de 0 gr. 386 à 1 gr. 854 d'acide urique excrété journellement.

Les fluctuations de l'uricurie, de l'uricémie et de la réticulocytose furent parallèles pendant les deux premières semaines de rémissions. Des variations minimes de la réticulocytose furent accompagnées de semblables variations de l'uricémie et de l'uricurie. Les variations de l'uricurie furent habituellement précédées par des variations semblables de l'uricémie. Ces variations du métabolisme de l'acide urique furent indépendantes du méta-

bolisme des protéines. Le taux de protides ingérés fut compris habituellement entre 40 et 90 gr. par jour, ce taux augmentant avec l'appétit du malade. Il y avait une tendance à la rétention azotée pendant les améliorations, en dépit de l'augmentation de l'excrétion de l'acide urique. Aucune autre modification du métabolisme azoté ne fut notée en dehors de celle de l'uricémie.

RIDDLE tire de ces faits d'intéressantes déductions pathogéniques sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

En 1930, il précise ses conceptions et montre que le taux d'acide urique excrété depuis le premier jour de l'institution de l'hépatothérapie est dans ses grandes lignes, proportionnel à l'augmentation du nombre des globules rouges depuis le premier jour du traitement. Les résultats qu'il donne sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Malades	Nombre de jours de traitement	Excrétion d'acide urique depuis le 1 ^{er} jour	Augmentation du nombre des hématies (en millions par m/m ³)	Rapport entre l'excrétion de l'acide urique et l'augmentation du nombre des hématies
1	8	5,60	0,74	7,6
2	21	20,15	2,39	8,5
3	42	33,59	3,66	9,2
4	14	10,09	1,09	9,3
5	14	10,15	1,04	9,8
6	19	19,74	1,95	10,1
7	12	7,44	0,71	10,5
8	9	8,80*	0,79	11,2
9	14	10,71	0,95	11,3
10	8	4,90	0,43	11,4

KRAFKA en 1930 vérifie les travaux de RIDDLE en expérimentant sur le chien. Il utilise un dogue de Dalmatie, qui est maintenu à un régime alimentaire fixe et pauvre en purines. Dans une première expérience, il observe d'abord pendant 12 jours en dosant chaque jour l'acide urique urinaire, dont le taux moyen excrété en 24 heures est de 154 mgr. Au bout de ces 12 jours d'observation une saignée de 350 cm³ est pratiquée. Le lendemain le taux des globules rouges tombe à 3.300.000.

Ce jour-là la quantité d'acide urique excrétée est de 466 mgr. Ce chiffre diminue les jours suivants, mais reste cependant de beaucoup supérieur aux taux d'acide urique constatés avant la saignée. Au bout de 13 jours l'anémie est réparée, le nombre des globules rouges atteignant 6.300.000. Pendant cette période l'acide urique excrété par les urines a été de 302 mgr. par jour en moyenne.

Dans une seconde expérience, le chien, après 21 jours d'observation, reçoit une capsule contenant 50 mgr. de phénylhydrazine chlorydrique. Les 10 jours suivants cette unique dose fait tomber le taux des globules rouges de 5.709.000 à 3.320.000. La réparation est ensuite rapide : le taux normal des hématies est atteint au bout de 9 jours et dépassé le 10^e jour avec un chiffre de 6.200.000. Pendant la période de régénération active l'acide urique augmente de 265 à 481 mgr. soit 131 %.

Un taux élevé d'acide urique fut trouvé également pendant la période d'hémolyse. Mais en même temps le taux des réticulocytes s'élève de 22.836 par mm³ à 69.990. La destruction et la régénération allaient donc de pair; les deux processus s'imbriquant.

Les résultats des deux expériences sont identiques. La chute des globules rouges est la même dans les deux cas; l'augmentation de l'uricurie fut de 190 % après hémorragie et 181 % après hémolyse. Le taux normal de l'uricurie fut retrouvé 21 jours après l'hémorragie et 18 jours après hémolyse.

L'intervalle plus court dans l'hémolyse est vraisemblablement dû au fait que la régénération commence déjà alors que la destruction n'est pas terminée.

Une dernière remarque faite par KRAFKA est que le taux de l'acide urique et celui des réticulocytes varient parallèlement dans les jours qui suivent l'hémolyse. Ces taux présentent une série de pointe maxima qui ne sont pas simultanées, mais décalées de trois ou quatre jours. La première pointe de l'acide urique survient le 6^e jour, tandis que la première des réticulocytes survient le 9^e jour. Les suivantes apparaissent avec des intervalles à peu près égaux. L'augmentation relative de ces

pointes est à peu près proportionnelle au nombre des réticulocytes comme le montre le coefficient :

$$\frac{\text{Nombre des réticulocytes par mm}^3}{\text{Taux d'acide urique en mgr}}$$

Ce coefficient reste voisin de 200.

Les publications que nous allons passer en revue maintenant concernent essentiellement des associations de goutte et d'anémie.

SPENCE, en 1927, rapporte 20 cas d'anémie pernicieuse traitée par ingestion de foie. Il signale deux cas de goutte survenue au cours du traitement. Il n'a pas pratiqué d'uricémie.

GORDON SEARS (1933) rapporte l'observation d'un homme de 49 ans qui fut hospitalisé pour asthénie et amaigrissement apparus depuis plusieurs années. Il présentait une pâleur intense avec subictère des conjonctives. L'examen général ne montre aucune anomalie et l'hémo-gramme révélait une anémie intense.

Hémoglobine : 31. — Globules rouges : 1.650.000

Globules blancs : 6.800

Polynucléaires neutrophiles 47

Lymphocytes 32

Grands lymphocytes 17

Monocytes 4

avec anisocytose, poikiloctyose et polychromatophilie.

Ce malade est traité par de fortes doses d'extrait hépatique. Le 26^e jour apparaît une attaque de goutte typique au niveau de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil gauche. Cette attaque dure quatre jours.

L'uricémie ne fut pratiquée que deux mois plus tard; elle était de 50 mgr. L'hépatothérapie était encore poursuivie à cette date.

BURCHELL (1936) a observé d'importants précipités d'acide urique dans les reins d'un malade décédé d'anémie pernicieuse. Il s'agissait d'un homme de 53 ans, traité depuis quatre ans pour anémie pernicieuse par l'hépatothérapie avec des alternatives d'amélioration

et de rechutes. Le 5 février 1934 surviennent des douleurs abdominales et des vomissements. Le malade meurt le 16 février.

A l'autopsie, seuls les reins ont un aspect anormal. Ce sont de gros reins, pesant respectivement 225 et 245 gr. Ils sont pâles; leur surface est lisse avec de fines zones hémorragiques. A la coupe, les pyramides apparaissent noyées dans une substance jaunâtre, dure à couper. L'analyse chimique montre qu'il s'agit d'acide urique.

L'étude histologique montre des glomérules et des tubes d'apparence normale. La lumière des tubes est modérément dilatée et de nombreux tubes contiennent une substance cristalline dont les colorations électives précisent la nature. Il s'agit bien d'acide urique.

L'étude histologique des autres organes ne montre rien d'anormal.

OPSAHL, en 1939, a observé deux cas de goutte au cours d'anémie. Le premier concerne un ouvrier maçon, âgé de 62 ans, qui fut hospitalisé le 22 février 1937 à l'Ullevål Hospital, à Oslo, avec le diagnostic d'anémie pernicieuse. Il présentait 33 % d'hémoglobine et 1.280.000 globules rouges. Il fut traité par l'hépatothérapie. Du 4^e au 5^e jour du traitement les réticulocytes passent de 4,7 à 37 %, atteignent 51 % le 6^e jour pour décroître ensuite. Le 2 mars, alors que la crise réticulocytaire est au maximum, survient une douleur au niveau du gros orteil gauche qui est tuméfié et sensible à la pression. Une poussée thermique à 38° accompagne cette attaque de goutte. L'uricémie est à 51,5 mgr. Il faut noter que ce malade avait eu déjà une attaque de goutte quelques années auparavant.

Le deuxième cas observé par OPSAHL concerne un voyageur de commerce de 43 ans, hospitalisé le 16 septembre 1937. Ce malade est atteint d'une anémie sévère, mais d'origine différente du premier malade : pendant trois jours il a présenté une abondante hémorragie intestinale. Son état général est très atteint, il présente 48 % d'hémoglobine et 2.240.000 globules rouges. Une transfusion de sang citraté de 300 gr. est pratiquée. Le 24 septembre

une douleur apparaît au niveau du gros orteil droit et le jour suivant il existe une rougeur correspondant à l'articulation métatarsophalangienne. La douleur diminue ensuite. Cette affection articulaire était apparue 11 jours après l'hémorragie. A ce moment il y avait 40 % d'hémoglobine et 2.560.000 globules rouges. Aucune numération des réticulocytes ne fut faite, mais comme deux semaines après l'anémie était réparée on peut penser que la réticulocytose avait été nette. Quinze jours après cet accès de goutte l'uricémie est à 66 mgr et l'uricurie à 755 mgr. Une semaine plus tard l'uricémie n'est plus que de 31 mgr et l'uricurie de 267 mgr.

Ces deux observations de goutte apparaissant au cours de l'évolution d'une anémie incitèrent OPSAHL à étudier le métabolisme de l'acide urique au cours de toute une série d'anémie. Comme il ne pouvait priver entièrement ses malades de purines, il les soumet à un régime contenant une quantité fixe de purines, ce régime aboutissant normalement à l'excrétion de 100 mgr. d'acide urique par 24 heures. Il remarque en outre que les transfusions sanguines ne semblent pas avoir d'influence sur l'uricémie. Voici les observations qu'il rapporte.

Première observation. — Il s'agit d'un homme de 48 ans, atteint d'anémie pernicieuse avec 11 % d'hémoglobine et 460.000 globules rouges. Il est traité par deux transfusions sanguines et par l'hépatothérapie. Durant la crise réticulocytaire qui survient entre le 4^e et 11^e jour le taux de l'uricurie est très important, entre 680 mgr. et 1 gr. par 24 heures. Il diminue ensuite et le taux le plus bas de l'uricurie correspond au taux le plus bas des réticulocytes. En outre avant le traitement l'uricémie était très élevée : 134 mgr. Une semaine plus tard elle était normale : 33 mgr.

Deuxième observation. — Elle concerne une femme de 65 ans, hospitalisée pour anémie pernicieuse. Elle présente 33 % d'hémoglobine, 1.660.000 globules rouges et 4.400 globules blancs. La crise réticulocytaire est à son maximum 4 jours après le début du traitement et coïncide avec une énorme augmentation de l'uricurie qui atteint 1 gr. 30 par 24 heures. Les jours suivants l'uricurie diminue restant parallèle à la réticulocytose. L'uricémie au moment du taux le plus élevé des réticulocytes est de 50 mgr.

Troisième observation. — Un homme de 42 ans, hospitalisé le 8 mars 1936 pour anémie pernicieuse présente 39 % d'hémo-

globine, 1.320.000 globules rouges et 3.800 globules blancs. Les variations du taux de l'uricurie coïncident exactement avec les variations de la réticulocytose. Des taux très élevés furent trouvés pendant 4 jours, atteignant 1 gr. 7 par jour. Avant tout traitement l'*uricémie* est à 40 mgr. Elle est de 57 mgr. à l'acme de la réticulocytose et de 36 mgr. à la fin de l'expérimentation.

Quatrième observation. — Il s'agit encore d'une anémie pernicieuse, chez un homme de 62 ans, présentant 59 % d'hémoglobine, 2.110.000 globules rouges et 2.100 globules blancs. Les courbes de l'uricurie et de la réticulocytose sont parallèles. L'*uricémie* est à 39 mgr. à l'entrée à l'hôpital et reste à ce taux pendant la crise réticulocytaire.

Cinquième observation. — Elle concerne un homme de 39 ans qui a présenté une hémorragie intestinale à la suite d'un ulcère du duodénum. L'uricurie est plus élevée les premiers jours qui suivent l'hémorragie (alors que la réticulocytose est à son maximum), que les jours suivants. L'*uricémie* à l'entrée est de 39 mgr. 9 Elle est de 34 mgr. 3, au moment de la crise réticulocytaire.

Sixième observation. — Une femme de 23 ans est hospitalisée le 21 avril 1938 pour une hémorragie intestinale survenue la veille. La cause de cette hémorragie ne put être précisée. Elle fut traitée uniquement par du protoxolate de fer. Coïncidant avec la crise réticulocytaire le 6^e jour, survient une augmentation importante de l'excrétion urique (0 gr. 63 à 0 gr. 90 par jour). Ces taux restèrent élevés une semaine, puis baissèrent ensuite. L'*uricémie* est de 26 mgr. à l'entrée et s'élève à 38 mgr. deux jours après le maximum de la crise réticulocytaire.

Septième observation. — Un homme de 54 ans est atteint d'anémie pernicieuse avec 39 % d'hémoglobine et 1.030.000 globules rouges. Là encore la crise réticulocytaire s'accompagne d'une décharge d'acide urique dans l'urine. L'*uricémie* n'a pas été pratiquée.

Huitième observation. — Il s'agit d'un homme de 55 ans atteint d'anémie aplastique due à une tumeur du médiastin (carcinome du thymus). Ce malade était traité par des transfusions sanguines et de la radiothérapie. Il reste avec 20 % d'hémoglobine et 1 million de globules rouges. En un mois le nombre des globules blancs tombe de 3.400 à 2.000. L'*uricémie* tombe de 20 mgr. à 10 mgr., l'uricurie varie entre 0 gr. 28 et 0 gr. 50.

Le dernier travail dont nous ferons état est celui de LAMBIE (1940). A propos d'une très belle observation d'association d'anémie et de goutte, il passe en revue les

faits connus d'association de la goutte aux affections sanguines et en tire d'intéressantes conclusions pathogéniques que nous étudierons plus tard.

L'observation qu'il rapporte semble être un cas de transition entre les anémies spléniques et les ictères hémolytiques.

J... C., un garçon de 18 ans, fut hospitalisé au « Royal Prince Alfred Hospital » le 10 octobre 1938 pour un ictère remontant à la naissance et pour des nodosités des doigts et des oreilles, nodosités qui étaient apparues 4 années auparavant. D'après les parents, l'ictère existait dès la naissance et avait toujours persisté avec une intensité variable. A l'âge de 11 ans existait déjà une anémie importante :

Hémoglobine :	35. —	Globules rouges :	2.060.000
		Globules blancs :	16.700
		Plaquettes :	116.000
Polynucléaires neutrophiles	82		
Polynucléaires éosinophiles.....	2		
Lymphocytes	13		
Monocytes.....	3		

En 1938, l'ictère augmenta d'intensité, la pâleur s'accrut. Le foie débordait alors le rebord costal de 5 cm. et la rate était également hypertrophiée. Les urines contenaient de l'urobiline, mais ni sels, ni pigments biliaires. Les matières fécales étaient de coloration normale. Il existait alors 60 % d'hémoglobine, 3.280.000 globules rouges et 7.150 globules blancs, avec une formule leucocytaire normale. Mais il y avait de l'anisocytose et de la polychromatophilie avec 8 % de réticulocytes. Le myélogramme était normal. La résistance globulaire l'était également. L'*uricémie* était de 114 mgr. A différents examens elle varie entre 100 et 147 mgr.

Une splénectomie fut pratiquée le 1^{er} décembre 1938, aucune amélioration de l'anémie n'ayant été obtenue par l'hépatothérapie. La rate fut trouvée hypertrophiée, mais était histologiquement normale. L'ictère disparut au bout de 8 jours, mais il réapparut 6 mois après. L'anémie ne fut aucunement influencée par la splénectomie. Les manifestations goutteuses continuèrent à évoluer et l'*uricémie* se maintint entre 100 et 150 mgr.

LAMBIE ne range pas son observation dans le cadre des ictères hémolytiques, car il n'y a pas d'antécédents héréditaires, pas de fragilité globulaire, pas de microsphérocytose. Après une longue discussion il la classe

dans les groupes des « anémies érythronoclastiques », admettant qu'il existe dans la moelle un processus de destruction des globules rouges sans qu'il y ait de fragilité globulaire.

CONCLUSIONS

De l'étude de toutes ces observations, nous pouvons tirer un certain nombre de conclusions. L'uricémie est assez fréquemment augmentée dans les anémies, quel qu'en soit le type, et cette augmentation peut être assez forte, puisque nous avons trouvé des taux égaux ou supérieurs à 100 mgr. Mais cette augmentation est inconstante : nous ne l'avons trouvée que dans 10 cas sur 21. Les cas où l'uricémie est normale semblent les plus nombreux, et nous avons constaté des uricémies normales dans des anémies de nature variée.

Un certain nombre d'auteurs ont vu l'uricémie normale avant tout traitement, s'élever à mesure que l'anémie se répare. Ils établissent même un certain rapport entre la réticulocytose et le métabolisme urique. L'expérimentation de KRAFKA semble confirmer ces faits. Dans nos observations personnelles nous avons vu assez souvent l'uricémie augmenter pendant la réparation, nous avons trouvé des uricémies basses au cours d'anémies n'ayant aucune tendance à s'améliorer. Mais dans un certain nombre de cas, l'uricémie n'augmente pas ou même diminue après l'amélioration de l'anémie. Certaines anémies s'accompagnaient d'uricémie élevée avant tout traitement, et après guérison ces uricémies étaient redevenues normales.

Les cas d'association de goutte et d'anémie semblent vraiment exceptionnels.

Nous n'avons pu en relever que cinq cas auxquels nous pouvons joindre l'observation de BURCHELL où il s'agit de précipitation d'urate au niveau des reins. Et dans un cas, ces accès de goutte sont survenus chez un malade ayant déjà été touché par la goutte antérieurement.

L'URICÉMIE AU COURS DES ICTERES HÉMOLYTIQUES

C'est au cours des ictères hémolytiques que nous avons observé les modifications les plus constantes de l'uricémie. Toutes nos observations proviennent de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Un certain nombre d'entre elles ont déjà été publiées par Noël FIESSINGER et Maurice ROUX.

Observation N° 33. — M. M..., Victor, imprimeur, a toujours présenté une coloration jaune de ses téguments. A l'âge de 20 ans apparaissent des ulcérations récidivantes des membres inférieurs. La splénomégalie est découverte en 1913. Depuis 1938 le malade souffre d'accès de goutte : l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil devient douloureuse, en même temps que survient du gonflement et de la rougeur. Ces attaques durent une huitaine de jours et se répètent chaque année. En mars 1941 il est hospitalisé à l'occasion d'une crise d'insuffisance ventriculaire gauche; il présente en même temps une de ces attaques de goutte. L'examen qui est alors pratiqué constate la teinte jaune pâle des téguments, et la splénomégalie très marquée : le pôle inférieur de la rate atteint l'ombilic. Signalons enfin l'absence de tophi goutteux.

Les examens de laboratoire confirment le diagnostic d'ictère hémolytique, L'hémogramme montre :

Hémoglobine : 50. —	Globules rouges : 3.140.000
	Globules blancs : 8.000
Polynucléaires neutrophiles	75
Polynucléaires basophiles	2
Lymphocytes	7
Grands lymphocytes	9
Monocytes	4
Métamyélocytes neutrophiles	3

Avec anisocytose, polychromatophilie, 28 % de réticulocytes et 3 % de normoblastes. Il existe de la microsphérocytose.

La résistance globulaire est très diminuée, sur le sang total elle commence avant 70, est nette à 70; complète à 52.

D'autre part, un myélogramme montre une moelle érythroblastique :

Polynucléaires neutrophiles	35,6
Lymphocytes	13
Grands lymphocytes	17
Monocytes	1,8
Métamyélocytes neutrophiles	7,4
Myélocytes neutrophiles	23,5
Myélocyte basophile	1

Avec 46 érythroblastes pour 100 éléments blancs, dont 34 % de normoblastes et 12 % de mégaloblastes.

Enfin le cholestérol est abaissé de 0 gr. 93.

L'uricémie est de 130 mgr.

Un certain nombre de membres de la famille de ce malade ont pu être examinés, 5 d'entre eux étaient atteints d'ictère hémolytique. Aucun d'entre eux n'avait présenté de manifestations goutteuses, mais tous avaient des uricémies augmentées.

Observation N° 34. — M. M..., Gaston, âgé de 34 ans, est le fils du malade précédent. Ses téguments sont très ictériques, il a souffert à plusieurs reprises de crises douloureuses violentes dans la région vésiculaire. Il présente en outre des plaies ulcéreuses des jambes. Sa rate est très augmentée de volume.

L'anémie est assez importante :

Globules rouges : 3.681.000. — Globules blancs : 7.400

Polynucléaires neutrophiles	62
Monocyte	1
Grands lymphocytes	21
Lymphocytes	16

Il existe de la microsphérocytose et 13,2 % de réticulocytes. La résistance globulaire est diminuée :

$$H_1 = 52 \quad H_2 = 48 \quad H_3 = 40$$

La cholestérolémie est abaissée de 1 gr. 12.

L'uricémie est de 120 mgr.

Observation N° 35. — Mme L..., âgée de 56 ans est la sœur de notre premier malade. Elle a toujours présenté une coloration assez peu marquée des téguments, mais accentuée aux yeux. Depuis l'âge de 4 ans, elle souffre de vives douleurs hépatiques. Elle a été opérée d'un kyste hydatique de la rate.

L'anémie est très marquée :

Hémoglobine : 54. — Globules rouges : 1.720.000
Globules blancs : 12.486

Polynucléaires neutrophiles	88
Polynucléaire éosinophile.....	1
Polynucléaires basophiles.....	2
Grands lymphocytes.....	3
Monocytes	3
Cellules de Turck	2

avec 4, 2% de réticulocytes.

Il existe de la microsphérocytose.

Un myélogramme fut pratiqué :

Polynucléaires neutrophiles	64
Lymphocytes	14
Promyélocytes	2
Myélocytes neutrophiles.....	2
Métamyélocytes neutrophiles	4
Leucoblastes	14

avec pour 100 leucocytes 41 normoblastes et 3 proerythroblastes.

La résistance globulaire est très diminuée :

$$H_1 = 66 \quad H_2 = 64 \quad H_3 = 54$$

La cholestérolémie est abaissée à 0 gr. 80.

L'uricémie est de 105 mgr.

Observation N° 36. — Georges Le..., âgé de 27 ans, est le fils de la malade précédente, il présente une coloration intense des téguments, la splénomégalie est importante.

L'anémie reste modérée :

Globules rouges : 3.280.000. — Globules blancs : 4.000

Polynucléaires neutrophiles	62
Grands lymphocytes	18
Lymphocytes	9
Métamyélocytes neutrophiles	6
Myélocytes neutrophiles.....	4

avec anisocytose et microsphérocytose. Il existe 4,5 % de réticulocytes. La résistance globulaire est diminuée :

$$H_1 = 62 \quad H_2 = 58 \quad H_3 = 44$$

Le cholestérol est abaissé à 0 gr.65.

L'uricémie est de 112 mgr.

Observation N° 37. — Odette F..., âgée de 23 ans est la sœur du précédent malade. Son teint fut peu ictérique dans l'enfance, mais l'ictère s'accrut après la puberté et le mariage. La splénomégalie est modérée :

L'hémogramme montre :

Globules rouges : 3.581.000. — Globules blancs : 4.900

Polynucléaires neutrophiles	76
Monocytes	2
Grands lymphocytes	4
Lymphocytes	17
Métamyélocyte	1

Il existe de la microsphérocytose avec 1 % de réticulocytes.

La résistance globulaire est diminuée :

$$H_1 = 56 \quad H_2 = 50 \quad H_3 = 40$$

Le cholestérol est à 1 gr. 30.

L'uricémie est à 134 mgr.

Observation N° 38. — Jean Le..., âgé de 20 ans, troisième enfant de Mme Le..., employé de bureau, présente depuis son jeune âge des poussées d'ictère et d'asthénie, entrecoupées de rémissions, sans que disparaisse jamais le fond jaune du teint. Il fut examiné systématiquement en 1941 en même temps que sa famille. On trouva alors un foie débordant légèrement le rebord costal, et une splénomégalie beaucoup plus importante puisque la rate mesure 17 cm. sur la ligne mamelonnaire.

L'anémie était modérée :

Globules rouges : 3.710.000. — Globules blancs : 7.000

Polynucléaires neutrophiles	45
Monocyte	1
Grands lymphocytes	27
Lymphocytes	28
Cellule de Turck	1

Il existe de l'anisocytose avec 11,5 % de réticulocytes.

Il n'y a pas de sphérocytes. La résistance globulaire est abaissée :

$$H_1 = 54 \quad H_2 = 44 \quad H_3 = 40$$

Le cholestérol est de 0 gr. 96.

L'uricémie est à 127 mgr.

Tous les malades de cette famille qui étaient atteints d'ictère hémolytique avaient des uricuries normales.

Un sixième membre de la famille fut observé. Il était indemne d'ictère hémolytique.

Observation N° 39. — M. M..., Louis, âgé de 32 ans, est le second fils de notre premier malade. Il est bien portant, ses téguments ne sont pas colorés, il n'y a pas de splénomégalie. Sa formule sanguine est normale :

Globules rouges : 4.110.000. — Globules blancs : 5.200

Polynucléaires neutrophiles	71
Polynucléaire éosinophile.....	1
Monocytes.....	3
Grands lymphocytes	13
Lymphocytes	12

Il n'y a aucune déformation globulaire, il n'y a pas de réticulocytes. La résistance globulaire est normale :

$$H_1 = 44 \quad H_2 = 40 \quad H_3 = 34$$

La cholestérolémie est normale à 1 gr. 89 et cependant si l'uricémie n'atteint pas les taux rencontrés chez les autres membres de la famille, elle n'en demeure pas moins légèrement augmentée, à 66 mgr.

Observation N° 40. — André ST..., âgé de 34 ans, manoeuvre, souffre depuis le mois de janvier 1942 d'une pesanteur douloureuse de l'hypocondre droit sur laquelle viennent de temps à autre se greffer des paroxysmes douloureux s'accompagnant de nausées et de vomissements. Il présente de façon permanente un léger ictère qui s'accroît après les paroxysmes douloureux, en même temps que les urines foncent. L'existence d'un foie débordant de 7 cm. et d'une splénomégalie importante font porter le diagnostic de coliques hépatiques, survenant chez un malade atteint d'ictère hémolytique. Les examens de laboratoire confirment ce diagnostic. En effet, la résistance globulaire donne les résultats suivants :

Hémolyse initiale	64
Hémolyse nette	58
Hémolyse totale	54

L'hémogramme montre une anémie notable :

Globules rouges : 3.400.000. — Globules blancs : 7.760

Polynucléaires neutrophiles	67
Lymphocytes	10
Grands lymphocytes	11
Monocytes	2

avec anisocytose, polychromatophilie et 11% de réticulocytes.

Le cholestérol est à 1 gr.

L'uricémie est de 75 mgr.

Observation N° 41. — Jean Bar..., fut splénectomisé le 26 janvier 1935 pour ictère hémolytique familial. Il était alors âgé de 14 ans, présentait une teinte jaune très discrète, mais nette des téguments, une rate débordant le rebord costal de 5 ou 6 cm. La croissance était retardée, Jean Bar..., avait alors l'aspect d'un enfant d'une douzaine d'années. Au moment de l'intervention existait une anémie de 3.276.000 globules rouges avec 4.500 globules blancs, 44 % d'hémoglobine, 12,5 % de réticulocytes.

La résistance globulaire était diminuée; son étude donnant les chiffres suivants sur le sang total :

$H_1 = 56$ $H_2 = 50$ $H_3 = 40$ et $H_1 = 60$ $H_2 = 50$ $H_3 = 30$
sur les hématies déplasmatisées.

L'intervention fut bien supportée, l'examen histologique de la rate confirma le diagnostic.

Jean Bar..., fut revu en 1941. Sa santé était alors parfaite, son teint était redevenu normal, il persistait cependant une légère anémie.

Globules rouges : 3.801.000. — Globules blancs : 7.000

Polynucléaires neutrophiles	39
Polynucléaire éosinophile.....	1
Polynucléaire basophile	1
Grands lymphocytes	47
Lymphocytes	12

La résistance globulaire restait diminuée :

$H_1 = 56$ $H_2 = 50$ $H_3 = 42$

L'uricémie était à 100 mgr.

Le premier malade dont nous avons résumé l'observation avait présenté un accès de goutte. Les associations de goutte et d'ictère hémolytique semblent assez fréquentes, et nous avons pu en relever un certain nombre d'observations.

Bien avant que MINKOWSKY et CHAUFFARD aient montré la nature hémolytique de l'ictère chronique familial, un certain nombre de cas de goutte avaient été rapportés au décours d'ictères chroniques acholuriques qui devaient être vraisemblablement des ictères hémolytiques. En 1900, GILBERT, CASTAIGNE et LEREBoullet signalent des douleurs arthralgiques au cours de tels ictères. En 1903, GILBERT et LEREBoullet rapportent un cas de

goutte typique au cours d'un ictère splénomégalique et un autre au cours d'un ictère familial.

En 1904, LORTAT-JACOB et SABAREANU décrivent une goutte polyarticulaire dans un ictère chronique acholurique splénomégalique remontant à la naissance. Des faits analogues d'association de gouttes et d'ictères chroniques familiaux avaient été publiés par MOXON et par MURCHINSON. VAURY réunit en 1907 toutes ces observations dans sa thèse.

En 1910, TILLESTON et GRIFFIN publient des cas de goutte chez des malades pour lesquels le diagnostic d'ictère hémolytique apparaît absolument certain. Leur premier malade est ictérique depuis sa naissance et a présenté de nombreuses crises de coliques hépatiques. Un cousin du père de ce malade est ictérique, un de ses frères l'est également et a une grosse rate ainsi que des douleurs vésiculaires; deux de ses enfants sont ictériques et, pour l'un d'eux du moins, le diagnostic d'ictère hémolytique a pu être vérifié. Ce malade présentait de nombreux tophi goutteux.

Un deuxième, fils du précédent, est ictérique et a une grosse rate. Les différents examens biologiques n'ont pas été pratiqués, mais les antécédents familiaux emportent la conviction. Ce malade a présenté de nombreuses attaques de goutte absolument typiques. Il n'a pas de tophi.

Un troisième malade, qui n'appartient pas à la même famille que les précédents, a son père ictérique et un de ses cousins atteint d'ictère hémolytique absolument certain. Ce malade est ictérique, présente des crises douloureuses dans l'hypocondre droit. Sa rate déborde de 17 cm. Une numération globulaire montre :

Hémoglobine : 50. —	Globules rouges : 2.804.000
	Globules blancs : 7.900
Polynucléaires neutrophiles	80,6
Lymphocytes.....	15,7
Mononucléaires.....	2
Polynucléaires éosinophiles.....	1,7

Il n'y a pas d'hématies nucléées, pas d'asocytose ni de poikilocytose. La résistance globulaire n'a pas été pratiquée.

Ce malade a présenté de nombreuses attaques de goutte.

Des observations tout à fait comparables ont été rapporté par GIUZETTI (1912). Dans toutes ces observations l'uricémie n'avait pas été dosée.

LESCHKE (1922) décrit une association de goutte et d'ictère hémolytique chez un malade dont le père était ictérique, dont le grand-père avait souffert de goutte et avait les téguments jaunes.

OWEN et ROBERT (1937) rapportent l'observation d'un homme de 26 ans dont le père était goutteux et la mère ictérique. Ce malade présente de façon permanente un léger subictère qui s'accroît au cours des crises douloureuses abdominales s'accompagnant de vomissements. Il est pâle, sa rate descend jusqu'à l'ombilic. L'anémie est modérée.

Hémoglobine : 68. — Globules rouges : 3.600.000

Globules blancs : 9.500

avec une formule leucocytaire normale et 10 % de réticulocytes.

Sa résistance globulaire est diminuée :

$$H_1 = 70 \quad H_2 = 48 \quad H_3 = 30$$

Le 24 septembre 1936, ce malade présente une attaque de goutte typique au niveau du gros orteil droit, attaque qui se prolonge pendant 24 jours. Aucun dosage d'acide urique ne fut pratiqué.

Ce malade subit une splénectomie et fut suivi plusieurs mois après. Il était très amélioré et ne présentait plus d'attaque de goutte.

MEULENGRACHT en 1938, aurait décrit un cas de goutte avec atteinte articulaire et tophi. Nous n'avons pu consulter ces travaux.

D'autre part, des augmentations de l'uricurie ont été signalées chez des malades atteints d'ictère hémolytique, mais indemnes de goutte. De tels cas ont été rapportés par KAHN (1913) MAC KELVY et ROSENBLOOM (1915) et DAVIDSON (1932).

En 1915, GOLDSCHMIDT, PEPPER et PEARCE publient l'observation d'un enfant de 5 ans atteint d'ictère hémolytique. Cet enfant avait une uricurie moyenne de 0 gr. 54 par 24 heures. Une splénectomie est pratiquée et l'uricurie n'est plus que de 0 gr. 28, ayant donc diminué de 47 %.

EPPINGER en 1937 publie des faits analogues. Son premier malade avait avant l'intervention une uricurie oscillant entre 1 gr. 23, et 1 gr. 70. Après la splénectomie elle est comprise entre 0 gr. 026 et 0 gr. 07. Son deuxième malade avait avant la splénectomie une uricurie moyenne de 1 gr. 65. Elle tombe à 0 gr. 245 après l'intervention.

Le premier auteur qui ait mentionné des augmentations de l'uricémie au cours des ictères hémolytiques est KUCHARSKI (1927). Il s'agit d'un cas d'ictère hémolytique congénital et d'un cas d'ictère hémolytique acquis. Noël FIESSINGER et Maurice ROUX (1941) montrent la fréquence de l'hyperuricémie au cours des ictères hémolytiques familiaux. Nous avons rapporté leurs observations au début de ce chapitre.

Nous terminerons par une observation de DUPUY et ENGEL (1937) où il s'agit d'une association de goutte et d'ictère hémolytique avec une uricémie normale. Mais l'adjonction d'un ictère hépatique constituait vraisemblablement la raison du taux normal de l'uricémie.

Il s'agit d'un employé de commerce de 55 ans, l'ictère hémolytique a été découvert chez lui à l'âge de 13 ans, et il présente des coliques hépatiques qui ont débuté à l'âge de 30 ans, puis ont disparu pendant 25 ans pour reparaître en 1935.

Cet ictère pâle, splénomégalique, sans décoloration des matières, s'accompagne d'une anémie importante :

Hémoglobine : 42. — Globules rouges : 2.525.000
Globules blancs : 6.590

Polynucléaires neutrophiles	76
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Lymphocyte	1
Grands lymphocytes	19
Monocyte.....	1
Myélocyte neutrophile	1
avec 20 % de réticulocytes.	

La résistance globulaire est diminuée :

$H_1 = 52$ $H_2 = 46$ $H_3 = 36$

Le cholestérol est normal : 1 gr. 80.

Depuis 15 ans ce malade souffre de manifestations articulaires goutteuses généralisées, ayant d'abord siégé au gros orteil gauche, survenant par crises très douloureuses. Il existe des défor-

mations articulaires; aux pieds, léger aplatissement de la voute et élargissement de l'articulation tibio-tarsienne; aux genoux, élargissement de condyles internes et des plateaux tibiaux; aux mains, déformation des doigts en radis et nodosités d'Heberden. Quelques tophi aux pavillons des oreilles et à la face dorsale des mains et des doigts présentent le caractère typique « beurre frais ».

L'*uricémie* est de 42 mgr. par litre.

CONCLUSIONS

Nos observations semblent prouver que l'hyperuricémie soit de règle dans l'ictère hémolytique. Sur sept malades, six ont des uricémies supérieures à 100 mgr. et le septième a un chiffre encore élevé, à 75 mgr. D'autre part l'hyperuricémie paraît être un stigmate important et durable : elle demeure élevée après la splénectomie alors que cliniquement le malade est amélioré. Et même chez un sujet issu d'une famille d'ictériques, le seul stigmate de l'affection qui se soit transmis, a été une légère hyperuricémie. Nous n'avons pas retrouvé l'augmentation de l'uricurie signalée par certains auteurs.

Si les différents travaux que nous avons mentionnés ne signalaient guère cette hyperuricémie, par contre ils ne font pas paraître comme isolée notre observation de goutte et d'ictère hémolytique. Cette association ne semble pas exceptionnelle.

Tous ces malades, mis à part celui de LESCHKE, ne semblent pas avoir été de souche goutteuse. La goutte paraît bien être en rapport avec l'ictère hémolytique lui-même, et ne pas être une simple coïncidence.

L'URICÉMIE AU COURS DES POLYGLOBULIES

Nous n'avons eu l'occasion d'observer qu'un seul cas de polyglobulie. L'uricémie y était très augmentée. En voici, brièvement résumée, l'observation.

Observation N° 42. — Paul D..., âgé de 36 ans, mécanicien⁺ présentait depuis le mois de juin 1941 une asthénie progressive et des phénomènes paresthésiques au niveau de la main gauche. D'abord simples fourmillements puis crampes, ces phénomènes aboutissent à des pertes complètes de la sensibilité et de la motricité de la main gauche, survenant par crises de plusieurs minutes et ne s'accompagnant pas de syncopes des extrémités. A l'occasion de ces crises on découvre une tension artérielle élevée : le maximum fut d'abord à 23, puis la tension fut de 19,9. On est frappé en même temps par la teinte rougeâtre des téguments, particulièrement nette au visage et aux mains. Il existe une splénomégalie importante : le pôle inférieur de la rate est perçu 3 cm. au-dessous de la ligne bi-iliaque. Sa hauteur est de 15 cm. sur la ligne axillaire, sa largeur de 14 cm. Le bord inférieur du foie déborde le rebord costal de 4 cm.

Le diagnostic d'érythrémie est confirmé par l'hémogramme :

Hémoglobine : 102. — Globules rouges :	7.336.000
	Globules blancs : 7.600
Polynucléaires neutrophiles	93
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Grands lymphocytes	4
Monocyte.....	1

Le myélogramme était banal :

Polynucléaires neutrophiles	48
Polynucléaires éosinophiles.....	5
Myélocytes neutrophiles.....	15
Myélocyte éosinophile.....	1
Myélocytes neutrophiles.....	5
Normoblastes.....	25

Chez ce malade qui n'avait jamais présenté d'attaques de goutte et dont tous les membres de la famille étaient indemnes de cette affection, l'uricémie était particulièrement élevée : elle était de 170 mgr.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune observation signalant l'hyperuricémie au cours des polyglobulies simples. Par contre il existe un certain nombre d'observations de goutte apparue pendant l'évolution d'une polyglobulie et s'accompagnant d'une uricémie élevée.

Les deux premières observations sont celles de ERIKSON (1917) et FITZ (1920); elles sont citées par RIDDLE, mais nous n'avons pu les consulter.

ISAAC (1923) rapporte l'observation d'un homme de 62 ans, atteint de maladie de VAQUEZ typique, avec teint coloré et rate débordant le rebord costal de 12 cm. Le nombre des globules rouges varie entre 10 et 13 millions. Il présenta plusieurs attaques de goutte absolument banales. Le taux de l'uricémie fut de 69 mgr. à un premier examen et de 85 mgr. trois mois après, alors que le malade avait subi plusieurs séances de radiothérapie.

Le malade de DAVIS (1929) était un homme de 65 ans, mécanicien, hospitalisé le 14 novembre 1926 à « L'Alexian Brother's Hospital » pour coloration rouge intense du visage et sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche. La coloration anormale était apparue en 1923, en même temps que survenaient les premières attaques de goutte au niveau des petites articulations des mains et des pieds. Six mois après apparaissaient des tophi typiques. L'examen montrait, outre ces tophi, une grosse rate débordant le rebord costal de 8 cm. et une hépatomégalie importante. La numération globulaire confirmait le diagnostic en montrant : 115 % d'hémoglobine, 8.220.000 globules rouges et 17.600 globules blancs, avec un pourcentage leucocytaire normal.

L'uricémie était normale à 47 mgr.

PARKES WEBER (1934) a observé un homme de 43 ans, dont le teint rougeâtre évoquait immédiatement le diagnostic de maladie

de VAQUEZ. La rate était considérablement augmentée de volume, le foie normal; il n'y avait pas d'adénopathie.

Depuis 1922, ce malade était sujet à de courtes attaques de migraine ophtalmique qui souvent s'associait à une diplopie transitoire. Depuis 1929 il souffrait d'attaques de goutte articulaire typique et avait présenté des tophi.

La polyglobulie était importante.

Hémoglobine : 132. — Globules rouges : 9.500.000
Globules blancs : 14.900

Polynucléaires neutrophiles	78
Lymphocytes	16
Monocytes	5
Métamyélocyte neutrophile	1

Cette érythrémie ne fut pas améliorée par la phénylhydrazine.

En 1933 des douleurs apparaissent dans la région splénique, la rate augmente de volume et l'on évoque la possibilité d'infarctus splénique.

C'est à cette époque qu'est dosée l'uricémie : elle est de 58 mgr.

En mai 1934 survient une hémorragie intestinale qui entraîne la mort.

Cette hémorragie était due à un infarctus mésentérique; le foie, la rate et la moelle osseuse présentaient des lésions érythrémiqes typiques.

PARKES WEBER déclare avoir observé plusieurs autres cas de goutte au cours de la maladie de VAQUEZ.

Georges REIFENSTEIN (1939) rapporte l'observation d'une femme de 52 ans qui avait été hospitalisée une première fois en 1932. Le diagnostic d'érythrémie était alors évident devant son faciès floride, s'accompagnant de cyanose des extrémités et présentant de multiples télangiectasies. La rate était énorme, descendant de 17 cm. 5 au-dessous de l'appendice xyphoïde. Le foie était légèrement augmenté de volume.

Hémoglobine : 105. — Globules rouges : 7.080.000
Globules blancs : 11.100

Polynucléaires neutrophiles	77
Polynucléaire basophile.....	1

Monocytes.....	2
Lymphocytes.....	17
Leucoblastes	3

avec anisocytose, poikilocytose, quelques hématies nucléées et 1,2 de réticulocytes.

La maladie est perdue de vue jusqu'en 1937 et ne subit aucun traitement. Mais elle raconte qu'elle présenta une première attaque de goutte au printemps de 1936 et une seconde en mars 1937. L'examen clinique est à peu près analogue à ce qu'il était cinq ans auparavant. Mais il n'y a plus que 3.800.000 globules rouges et 5.800 globules blancs. La ponction sternale montrant une forte réaction myélocytaire et myéloblastique, REIFENSTEIN pense qu'un processus subleucémique s'est associé à l'érythrémie.

Le 8 avril 1938 survient une nouvelle attaque de goutte : l'uricémie était alors de 55 mgr.

Enfin LAMBIE rapporte très brièvement l'histoire clinique de deux malades de Sir Charles BLACKBURN (1940). Le premier avait un taux de globules rouges qui oscillait entre 7 et 8 millions, le nombre des globules blancs était compris entre 25 et 30.000. Ce malade présentait des attaques de goutte et des tophi.

Un second malade était traité par la radiothérapie, et c'est au cours de ce traitement que survinrent des attaques de goutte. L'acide urique n'a été dosé dans aucun de ces cas.

CONCLUSIONS

Nous n'avons qu'un trop petit nombre d'observations pour pouvoir nous faire une idée sur la fréquence des modifications de l'uricémie au cours des polyglobulies. Nous pouvons simplement affirmer que l'augmentation de l'uricémie peut être observée au cours de ces affections et que l'association avec la goutte est possible, la radiothérapie pouvant jouer un rôle déclanchant.

L'URICÉMIE AU COURS DES ALEUCIES

Nous n'avons retrouvé aucun travail sur l'uricémie au cours de telles affections touchant à la fois la série rouge et la série blanche.

Voici la seule observation que nous ayons pu recueillir : il s'agit d'une aleucie sulfamidée.

Observation N° 43. — Mme Ma..., P., âgée de 56 ans, blanchisseuse a présenté depuis octobre 1940 plusieurs épisodes pulmonaires infectieux, débutant brutalement et s'accompagnant de frissons. Au cours de chacun de ces épisodes elle est traitée par des injections de sulfamido-pyridine qui faisaient rapidement tomber la température. Entre ces épisodes infectieux persistaient de l'asthénie et de la pâleur. Une hémoculture, pratiquée au cours de la dernière poussée thermique, le 20 avril 1941 montra un streptocoque hémolytique. Pendant 6 mois, Mme Ma..., avait reçu en injections 37 gr. de sulfamido-pyridine.

Elle entre le 17 mai 1941 à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. Sa pâleur est en effet intense, elle présente quelques ecchymoses qui sont survenues à l'occasion d'un traumatisme minime. Depuis 3 semaines elle a eu plusieurs épistaxis.

L'examen pulmonaire révèle une submatité de la fosse sous-épineuse droite, des râles sous-crépitaux aux deux sommets. La radiographie montre une image de scissurite. Au cœur il existe un souffle anémique de la pointe. La rate est très augmentée de volume, percevable sur 18 cm. et largement palpable.

Une numération globulaire pratiquée le 19 mai donne les résultats suivants :

Globules rouges : 1.500.000. — Globules blancs : 800	
Polynucléaires neutrophiles	48
Monocytes.....	6
Grands lymphocytes	36
Lymphocytes	8
Myélocytes neutrophiles.....	2
avec 5 normoblastes pour 100 globules blancs.	

Le temps de saignement est de 9 minutes, le temps de coagulation de 14 minutes. Le signe du lacet est positif.

Un myélogramme est pratiqué :

Promyélocytes	3
Myélocytes	15
Métamyélocytes neutrophiles	21
Métamyélocytes éosinophiles.....	4
Polynucléaires neutrophiles	45
Polynucléaires éosinophiles.....	12
avec pour 100 éléments blancs :	
Erythroblastes basophiles	3
Erythroblastes polychromatophiles	7
Erythroblastes éosinophiles	6

L'uricémie est à 112 mgr.

L'évolution se fit en trois semaines vers la mort, malgré l'hépatothérapie, les transfusions sanguines et les injections de nucléinate de pentose.

Les hémogrammes étaient restés identiques.

CONCLUSIONS

De cette unique observation nous concluons qu'il est possible de trouver des uricémies élevées au cours des aleucies hémorragiques n'ayant aucune tendance à la réparation.

MÉCANISME DE L'HYPERURICÉMIE DES AFFECTIONS SANGUINES

Nous venons donc de voir que toute affection entraînant un bouleversement de la formule sanguine est susceptible d'aboutir à une hyperuricémie plus ou moins importante et plus ou moins durable. Cette hyperuricémie semble surtout fréquente dans les leucémies et les ictères hémolytiques. Elle se rencontre moins souvent, semble-t-il, dans les anémies. Comment se crée cette hyperuricémie? Par quel mécanisme se constitue-t-elle?

On ne peut dire qu'il s'agit d'une coïncidence : le trop grand nombre de cas rencontrés s'y oppose. Le nombre des malades de souche goutteuse est infime, par rapport au nombre de ces rencontres. De même l'association à une néphrite chronique ou à une affection aiguë ne se trouvait que dans deux observations. (une de RIDDLE et l'autre de VON SCHAPFT). Nous avons également une observation personnelle d'anémie néoplasique où l'hyperuricémie peut être mise sur le compte de la tumeur maligne et non sur celui de l'anémie.

Mais, ces observations mises à part, il est indéniable que, dans tous nos autres cas, l'hyperuricémie est en rapport avec l'affection sanguine. On peut cependant se demander si l'hyperuricémie présentée par nos malades n'était pas d'origine alimentaire, si ce n'était pas une hyperuricémie exogène. Cette hypothèse ne peut être retenue : la plupart de nos malades ont été observés entre 1940 et 1944, à une période où leur ration alimentaire n'était pas particulièrement riche en purines. Nous avons même observé des hyperuricémies dans des anémies de carence. Par contre un facteur exogène d'hyperuricémie mérite d'être discuté un peu plus longuement, c'est l'hépatothérapie.

Déjà SPENCE et GORDON SEARS avaient attribué à l'hépatothérapie des cas de goutte survenue au cours du traitement d'anémies pernicieuses. Nous pouvons objecter que nous avons trouvé des hyperuricémies chez des anémiques n'ayant reçu aucun extrait hépatique. Et surtout RIDDLE a fait justice de cette conception. Nous avons vu plus haut les travaux de cet auteur, avec quelle constance il constata chez des malades atteints d'anémie pernicieuse une hyperuricémie lors des améliorations apportées par l'hépatothérapie. Pour démontrer que cette hyperuricémie était due à la réparation de l'anémie et non aux purines apportées par l'hépatothérapie, il fit un certain nombre d'expériences.

Dans sa première expérience, il étudie l'influence de l'extrait hépatique chez un sujet anémique, soumis à un régime pauvre en purines. Après quatre jours d'observation, ce sujet reçoit six ampoules d'extrait hépatique pendant dix jours et les dosages furent continués les trois jours qui suivirent l'arrêt de cet extrait. Il n'y eut aucune variation de la formule sanguine, ni de l'uricémie. Simplement, pendant la période où fut donné l'extrait hépatique, l'uricurie augmenta de 99 mgr. par jour en moyenne : on peut admettre que cette augmentation minime était due aux purines de l'extrait hépatique. Mais l'uricémie n'avait pas varié.

Dans une deuxième expérience RIDDLE administre 30 ampoules d'extrait hépatique en un seul jour à un malade atteint d'anémie pernicieuse et aucune autre ampoule ne fut donnée pendant la durée de l'observation. Une rémission satisfaisante de l'anémie survint, et les modifications de métabolisme de l'acide urique furent les mêmes que chez les malades recevant 6 ampoules par jour. L'augmentation importante de l'uricémie ne suivit pas immédiatement l'ingestion des 30 ampoules, comme cela aurait dû se produire si les purines de l'extrait hépatique avaient été en cause; elle ne survint que le 6^e jour, à la même date que chez les malades traités normalement.

Un extrait hépatique qui avait été soumis à une pression de 6 kg. et à une température de 120° à l'autoclave

pendant deux heures fut donné à un malade à la dose habituelle de 6 ampoules par jour dans une troisième expérience. Cet extrait avait perdu son pouvoir antianémique : il n'y eut aucune amélioration de l'anémie. On nota bien une très légère augmentation de l'uricémie mais nullement comparable aux augmentations obtenues avec des extraits normaux. Au bout de 6 jours, on substitua un extrait normal : RIDDLE constata alors l'amélioration de l'anémie et les modifications habituelles de l'uricémie.

Cette dernière expérience montre bien que les modifications du métabolisme de l'acide urique au cours des rémissions sont en rapport avec l'amélioration de l'anémie, et non avec l'acide urique exogène apporté par l'extrait hépatique. Cependant il est possible que la température à laquelle a été porté l'extrait hépatique ait altéré les purines de cet extrait de la même manière qu'il a altéré le principe antianémique. Cette hypothèse est cependant peu probable, et ne mérite guère d'être retenue. Aussi semble-t-il indiscutable que l'hyperuricémie présentée par nos malades est d'origine endogène. Dès lors, la première hypothèse qui vient à l'esprit est que cette surproduction d'acide urique est en rapport avec une destruction cellulaire, et avant tout une destruction de cellules sanguines. Il nous faut donc discuter le rôle de la leucocytolyse et de l'hémolyse.

La leucocytolyse semble intervenir de façon indiscutable dans les leucémies. Les leucocytes formés en excès passent dans le sang où ils sont ensuite détruits. La destruction de leur matière nucléaire aboutit à la formation d'acide urique, c'est par ce mécanisme de destruction leucocytaire qu'HORBACEWSKI expliquait la formation normale de l'acide urique endogène. On connaît les stades de désintégration successifs des nucléoprotéines qui forment la matière constituante essentielle des noyaux : successivement il y a formation de nucléine, d'acide nucléique, de purines combinées, enfin de purines libres et d'acide urique qui constitue le dernier stade de cette désintégration. Le mécanisme de cette désintégration doit retenir notre attention : le début peut en être assuré

par des protéases, qu'il s'agisse de protéases tissulaires ou leucocytaires. Ainsi se trouve assurée la séparation de l'acide nucléique d'avec la copule protéique. Puis, pour la désintégration des acides nucléiques, il faut faire intervenir une série de ferments à désintégrations successives, les nucléases.

En effet, pour arriver à la formation de l'acide urique il faut opérer la désamination de l'adénine et de la guanine, et ensuite l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine. Le premier stade de désamination est effectué par les diastases désaminantes qui sont très répandues dans l'organisme. Le rôle du foie semble considérable dans cette désamination. Mais si la dernière étape de désintégration est accomplie en partie par les diastases de l'organisme, il semble que les diastases leucocytaires jouent également un rôle important. Dès lors nous comprenons comment l'augmentation du nombre des leucocytes peut aboutir à une augmentation de l'activité des diastases leucocytaires, et, par cela même, à une destruction plus importante des nucléo-protéines.

La leucocytolyse est donc certainement un des mécanismes de l'hyperuricémie. Mais est-il le seul? Certainement pas, car dans les affections de la série rouge il faut nécessairement faire intervenir un autre mécanisme.

Peut-il s'agir d'une hémolyse? Il ne semble pas. En effet, les globules rouges ne contenant pas de noyaux, l'acide urique ne pourrait dériver que des nucléoprotéines protoplasmiques. Or, dans les globules rouges ces nucléoprotéines sont en quantité infime et leur destruction ne peut aboutir à former des quantités d'acide urique suffisantes pour élever l'uricémie à des taux aussi importants que ceux que nous avons rencontrés.

Cependant les globules rouges jouent un rôle dans la formation d'acide urique, mais par un mécanisme autre que la simple hémolyse. Il faut faire intervenir les noyaux des normoblastes. Ces noyaux sont en effet expulsés lors de la formation de l'hématie. Leurs nucléoprotéines sont alors détruites de la même façon que celles des globules blancs et aboutissent à la formation d'acide urique. C'est à cette hypothèse qu'aboutissent les travaux de RIDDLE.

Nous avons vu que, pour cet auteur, il existe un certain parallélisme entre l'uricémie et la réticulocytose pendant la période de réparation des anémies pernicieuses. Ce rapport étroit entre l'uricémie et la réparation sanguine s'explique par la formation de nouvelles hématies dont les noyaux sont détruits au fur et à mesure de leur libération et forment ainsi de l'acide urique. L'expérimentation de KRAFKA aboutit aux mêmes conclusions. Il démontre même que la destruction des noyaux des normoblastes peut à l'état normal, jouer un rôle important dans la formation de l'acide urique endogène.

En effet le volume total du sang est estimé à 5 lit. 500. Les globules rouges représentent 35 % de ce volume, soit 1.925 cm³. Le volume des globules rouges détruits, calculé d'après l'excrétion de bilirubine, peut être évalué journellement à 28,9 cm³, ce qui correspond à 31,4 gr. Le chiffre des globules restant constant, le taux des globules formés journellement est égal au précédent. Le diamètre moyen des noyaux étant de 5 μ , on peut calculer que le poids des noyaux détruits chaque jour est de 28 gr. 8. La moitié environ de la chromatine de ces noyaux est formée d'acide nucléique soit 14 gr. 4. L'acide urique formant 14,7 % de la molécule d'acide nucléique, 4 gr. 23 d'acide urique, peuvent donc être formés chaque jour. Mais la quantité d'acide urique excrété ne sera pas égale à ce chiffre, car il est possible qu'une partie, de l'acide nucléique, ou de ses composants tels que adénine ou guanine puisse être utilisé à nouveau pour former des globules rouges.

Un autre argument, en faveur du rôle de la destruction des noyaux des normoblastes, est fourni par la constatation, chez le nouveau-né, d'une uricurie élevée dans les premiers jours qui suivent la naissance. On sait qu'il y a à cette période de la vie une importante destruction nucléaire. L'existence d'infarctus d'acide urique en est la conséquence.

La leucocytolyse et la destruction des noyaux des normoblastes semblent donc deux facteurs importants de l'hyperuricémie des affections sanguines. Il est également possible que le fonctionnement anormal de la moelle

osseuse au cours des affections sanguines prenne une part importante à la formation d'acide urique en excès. MERKLEN a montré que tout travail cellulaire et toute activité glandulaire déterminent des phénomènes de rénovation cellulaire, c'est-à-dire de destruction et de désintégration, en même temps que de reconstitution et de synthèse. Les déchets cellulaires produits par une moelle osseuse dont le fonctionnement est anormal, peuvent ainsi contribuer à élever le taux de l'uricémie.

Trois mécanismes peuvent donc être retenus : leucocytolyse, lyse des noyaux des hématies et activité anormale de la moelle osseuse. Comment peut-on envisager dans chaque affection le rôle de ces différents facteurs?

Dans les leucémies la leucocytolyse semble évidente. Le très grand nombre de globules blancs détruits explique l'importance de la formation d'acide urique. L'influence de la radiothérapie confirme cette explication : la radiothérapie en effet n'agit pas sur le principe causal de la leucémie. Les améliorations qu'elle procure sont uniquement dues aux destructions leucocytaires; l'augmentation de l'uricémie au cours de la radiothérapie est le reflet de ces destructions. Nous avons vu plus haut que certains auteurs ont même voulu suivre l'action du traitement en étudiant l'évolution de l'uricémie au cours de ce traitement.

L'observation du poumon leucémique permet d'invoquer un mécanisme différent de la leucocytolyse, mais dont l'action se combine avec elle. C'est la lyse du parenchyme pulmonaire qui est certainement intervenue dans cette observation pour aboutir au taux extrêmement élevé de l'uricémie.

Mais il est des cas où la leucocytolyse ne semble pas jouer : c'est celui des myéloses aleucémiques. Nous avons vu que ces affections peuvent s'accompagner d'hyperuricémie importante (100 mgr, dans une de nos observations). Le nombre des globules blancs du sang est pourtant normal. Certes il est possible que les éléments blancs anormaux formés par la moelle osseuse soient en très grand nombre, mais qu'ils soient détruits très rapidement, ce qui expliquerait l'hyperuricémie malgré un

nombre normal de globules blancs dans le sang. Mais c'est dans ces cas, que l'on peut peut-être mettre en cause le fonctionnement anormal de la moelle osseuse. Cette moelle en hyperactivité, formée d'éléments jeunes et anormaux, a un fonctionnement très différent de la moelle osseuse normale. Il est possible que les déchets cellulaires entraînés par le fonctionnement pathologique suffisent à expliquer l'hyperuricémie.

Nous nous serions attendus à trouver également des uricémies élevées au cours des leucocytoses. Il n'en a rien été. Différentes explications peuvent en être données : Dans certains cas la leucocytose peut n'être que transitoire et n'a pas le temps de retenir sur le métabolisme de l'acide urique. Mais un certain nombre de nos malades ont eu des leucocytoses de longue durée : il est probable que dans ces cas les destructions cellulaires n'ont pas la même importance que celles des leucémies. On pourra objecter que, dans les suppurations, il existe des destructions cellulaires importantes; mais le pus se collecte et est évacué. Les déchets nucléaires ne passent pas dans la circulation sanguine et il n'y a pas de raison pour que l'uricémie s'élève.

Nous n'avons trouvé d'uricémie élevée que dans deux cas. Encore, pour un d'entre eux, s'agissait-il d'un brûlé et il est vraisemblable que les destructions cellulaires à la brûlure elle-même intervenaient et que la leucocytose n'était pas en cause.

Dans les anémies le mécanisme de l'hyperuricémie semble plus complexe. Nous avons vu que cette hyperuricémie était assez inconstante. Les travaux de RIDDLE expliqueraient de façon simple l'inconstance de l'augmentation du taux de l'acide urique : l'hyperuricémie traduisant la réparation sanguine par l'intermédiaire de la destruction des noyaux des normoblastes, l'uricémie sera toujours normale dans les anémies qui ne se réparent pas, telles que les anémies aplastiques. Dans d'autres cas, l'uricémie aura été trouvée normale parce que le dosage aura été pratiqué trop tôt, avant la mise en œuvre de la thérapeutique, ou trop tard, alors que l'uricémie, dont l'augmentation n'est que transitoire (puisque pour

RIDDLE son maximum coïncide avec la crise leucocytaire) est revenue à la normale. C'est peut-être ce qui s'est passé dans un certain nombre de nos observations. Cependant nous avons trouvé un taux de 66 mgr. au cours d'une anémie qui évolua vers la mort malgré toute thérapeutique. D'autre part, dans une de nos observations, nous voyons une hyperuricémie importante avant tout traitement, s'abaisser, alors que l'amélioration est survenue. Il est vrai que dans d'autre cas nos observations semblent confirmer l'opinion de RIDDLE. Nous pouvons donc admettre que, si l'effort de réparation sanguine explique, dans un certain nombre de cas, l'hyperuricémie par le mécanisme de destruction nucléaire des normoblastes, ce mécanisme ne peut être le seul. Les modalités différentes du fonctionnement de la moelle au cours des anémies de causes diverses doivent expliquer la discordance des résultats trouvés.

La première hypothèse qui vient à l'esprit pour essayer d'expliquer l'hyperuricémie des ictères hémolytiques est la lyse cellulaire. Comme le rôle de l'hémolyse ne peut guère être retenu, on incrimine alors un processus de leucocytolyse qui viendrait se surajouter à l'hémolyse. Telle était l'hypothèse d'EPPINGER; KUCHARSKY émettait une opinion analogue. Mais l'existence d'une telle leucocytolyse n'a jamais été démontrée au cours de l'ictère hémolytique. D'autre part, une telle destruction cellulaire ne pourrait avoir lieu que dans la rate. Or dans une de nos observations nous avons constaté la persistance d'une uricémie à 100 mgr. après splénectomie. Ce malade conservait d'ailleurs un sang anormal : la fragilité globulaire, la microsphérocytose et l'anémie persistaient. En effet, la splénectomie a supprimé la destruction globulaire, alors qu'elle a laissé intacte la fragilité globulaire : dès lors, l'hyperuricémie ne peut être qu'en rapport avec cette fragilité globulaire. La moelle osseuse réagit en formant en grand nombre des normoblastes dont les noyaux vont être expulsés, puis détruits, et vont ainsi élever l'uricémie. Enfin DEBRE et LAMY ont montré que la réaction érythropoïétique destinée à compenser l'hémolyse ne serait pas limitée à la moelle os-

seuse : des foyers d'érythropoïèse extramédullaire ont été découverts à l'autopsie. Parfois même des adénomégalias ont été observées, le tissu lymphoïde des ganglions était transformé en tissu myéloïde. Ces foyers d'érythropoïèse anormale interviennent certainement dans la détermination de l'hyperuricémie.

Dans les polyglobulies il semble facile d'expliquer l'hyperuricémie par la lyse des noyaux des hématies. La constitution de la polyglobulie entraîne l'expulsion d'un grand nombre de noyaux. L'hyperuricémie dans ce cas ne vient pas traduire la réaction de défense de l'organisme, comme dans les anémies, mais est en rapport avec le processus pathologique lui-même.

La diversité du mécanisme de l'uricémie au cours des diverses affections sanguines explique l'inconstance de cette hyperuricémie. La variabilité des destructions cellulaires et l'inconstance de l'effort de réparation d'un cas à l'autre doivent avant tout entrer en jeu. Mais un dernier facteur doit vraisemblablement intervenir : c'est l'excrétion rénale. Dans certains cas elle peut être suffisante pour maintenir à la normale le taux de l'uricémie, surtout si la formation d'acide urique demeure dans des limites modérées. Au contraire si l'uricogénèse est plus importante, l'excrétion rénale peut devenir insuffisante et l'uricémie s'élève.

DE LA GOUTTE DANS LES AFFECTIONS SANGUINES

Après avoir étudié le mécanisme de l'hyperuricémie des affections sanguines, il nous reste à envisager un dernier aspect du problème que pose l'augmentation de l'uricémie au cours de ces affections, celui des rapports qui existent entre elles et la goutte. Nous avons vu que l'association des deux processus pathologiques a fait l'objet d'un certain nombre de publications. Ces publications sont en nombre suffisant pour que l'on puisse affirmer qu'il ne s'agit pas de simples coïncidences, mais que la goutte dépend bien de l'affection sanguine. Cependant ces associations sont rares et la simple augmentation de l'uricémie nous apparaît comme infiniment plus fréquente. Comment pouvons-nous expliquer la rareté des cas de goutte en regard de l'importance des simples hyperuricémies?

Le problème a été abordé par ABRAMI et LICHWITZ pour les leucémies. Étudiant les observations de goutte et de leucémie, ils se rendent compte « qu'on a affaire le plus souvent à des sujets âgés, de souche goutteuse, chez lesquels l'hyperuricémie leucémique a précipité une crise que le terrain rendait inévitable ». Nous avons rapporté plus haut ces observations : il faut remarquer que dans un certain nombre de ces cas il n'est pas fait mention d'antécédents personnels ou héréditaires de goutte. Le rôle du terrain goutteux est certainement d'une importance considérable. Nous aurons l'occasion d'y revenir. D'autres facteurs cependant méritent d'être envisagés.

LAMBIE, à propos de sa curieuse observation que nous avons brièvement résumée, s'efforce d'expliquer la rareté des cas de goutte dans les affections sanguines à hyper-

uricémie élevée. Il reprend une ancienne théorie de BECHOLD et ZIEGLER et de SHADE et BODEN. Le calcul avait montré à ces auteurs que la solubilité de l'urate de sodium dans le plasma devait être inférieure à 65 mgr. Donc, lorsque des taux plus élevés sont rencontrés, la seule explication possible est que l'urate se trouve soit en état d'hypersaturation, soit sous une forme colloïdale. C'est cette dernière hypothèse que retient LAMBIE, qui, comme BECHOLD et ZIEGLER et SHADE et BODEN, admet que les protéines du plasma concourent à stabiliser les solutions colloïdales d'urate. Il fait de l'existence de ces solutions colloïdales une explication des difficultés rencontrées par les reins pour éliminer les urates, difficultés d'où résulteraient les manifestations goutteuses. Pour vérifier cette hypothèse LAMBIE soumet du sérum de son malade anémique et goutteux à l'ultrafiltration et compare les résultats qu'il obtient à ceux constatés en faisant subir une ultrafiltration identique à du sérum de malades atteints de différentes affections sanguines ou à des sujets normaux. Chez son malade, à deux reprises différentes, il constate qu'une assez faible partie de l'acide urique du sérum est ultrafiltrable. Alors que l'uricémie est de 133 mgr., il n'y a que 28 % d'acide urique ultrafiltrable et 37 % avec une uricémie à 147 mgr.

Pour une leucose aleucémique dont l'uricémie est à 225 mgr., ce pourcentage est de 51 %. Il devient égal à 100 % dans un cas de leucémie lymphoïde et un cas de leucémie myéloïde; de même que chez les parents du malade et chez un sujet sain. Dans tous ces cas l'uricémie était inférieure à 80 mgr. LAMBIE en tire la conclusion que, chez les goutteux, une partie de l'acide urique du sérum est sous forme de solution colloïdale. Il y a bien le cas de leucose aleucémique où le pourcentage d'acide urique ultrafiltrable n'est que de 51 %. Mais il explique la diminution de ce pourcentage par le fait que son malade était mourant lorsque le sang a été prélevé, que l'on ne sait pas depuis combien de temps les urates étaient en solution colloïdale. et que par conséquent les dépôts d'urate auraient peut-être eu le temps de se constituer.

Cette hypothèse expliquerait fort bien que dans les affections sanguines, où l'acide urique est sous sa forme normale, il n'y a que peu de manifestations goutteuses.

Mais les travaux de GUDZENT, de KOHLER et de LICHWITZ semblent démontrer la non existence de ces solutions colloïdales. Pour ces auteurs les microsphères trouvés par BECHOLD et ZIEGLER et SHADE et BODEN, représentent plutôt la forme amorphe des urates, forme amorphe qui précède la cristallisation, et ils ne les considèrent pas comme étant de nature colloïdale.

Dès lors il est peut-être plus simple de se demander si la rareté de la goutte dans les affections sanguines où l'uricémie est augmentée, ne s'explique pas plus aisément en admettant que l'uricémie n'est pas la cause de la goutte.

Les théories qui expliquent les lésions goutteuses en dehors de l'acide urique sont assez nombreuses. La plus ancienne est la théorie nerveuse.

En 1784, CULLEN avait proclamé que la goutte est une affection du système nerveux et que « la matière peccante, effet et non cause de la goutte, est la conséquence d'une dystrophie nerveuse ».

Sir DYCE DUCKWORTH (1880) reprend, en l'élargissant, la vieille théorie de CULLEN. Il soutient que la goutte est une névrose primitive, dont la lésion porte sur les centres médullaires trophiques.

LANCEREAUX (1910) considère aussi que le système nerveux prend une part importante dans la pathogénie de la goutte : « Elle résulte d'un désordre du système nerveux régulateur des circulations locales et de la nutrition générale, c'est-à-dire du grand sympathique ».

Pour UMBER également (1925) les troubles nerveux de la goutte sont plus particulièrement liés à un déséquilibre vaso-sympathique.

Cette théorie nerveuse n'est plus admise actuellement.

On a pu également se demander si la goutte n'était pas due à un trouble endocrinien. Le fait que la goutte ne survient chez la femme qu'après la ménopause a pu faire incriminer un trouble ovarien. Mais la ménopause ne

crée peut-être qu'une prédisposition en modifiant le terrain.

FALTA et NOWAZINSKY ont incriminé l'hypophyse, mais sans pouvoir donner de raisons bien démonstratives. Le rôle des parathyroïdes est admis par LIÈVRE (1931). Mais rien ne montre que les troubles du calcium dans la goutte soient dus à un hyperfonctionnement parathyroïdien.

Beaucoup plus dignes d'intérêt sont les théories basées sur « l'inflammation allergique ».

Dès 1908, BILLARD émit l'hypothèse que la goutte relevait de phénomènes anaphylactiques. Depuis, de nombreux auteurs, parmi lesquels LINOSSIER, LERI, LLWELLYN se sont attachés à démontrer que l'accès de goutte est une manifestation d'anaphylaxie et que les lésions histo-pathologiques de la goutte sont dues à une allergie tissulaire. Ils ont invoqué les similitudes qui peuvent exister entre l'accès de goutte et les crises que l'on observe dans les cas où un processus anaphylactique est en cause. Ils ont insisté sur la production de l'accès chez certains malades après l'ingestion d'aliments spécifiques.

CHAUFFARD rapporte l'accès de goutte à un choc colloïdo-clasique. Le gouteux sensibilisé, est prêt à répondre à une cause occasionnelle qui, le plus souvent, lui sera très spéciale.

WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN (1925) montrent que certains gouteux ont une cuti-réaction positive avec certains vins, tandis que GUDZENT (1935) trouve des intra-dermo-réactions positives avec des albumines hétérogènes et constate que la suppression de ces albumines peut amener la sédation des accès.

Si toutes ces hypothèses peuvent expliquer le déclanchement de l'accès gouteux, elles ne nous font pas voir les rapports qui unissent l'uricémie à la goutte. Il appartenait à N. FIESSINGER de démontrer, en tenant compte du rôle du terrain, que l'uricémie est la conséquence de la goutte et non sa cause. Il montre d'abord que l'attaque de goutte se traduit par une surcharge articulaire d'acide urique. Dosant la charge en acide urique d'un liquide articulaire, il n'observe, en pleine évolution de l'attaque

de goutte, que des taux d'acide urique inférieurs au taux plasmatique : 105 mgr. pour 185, 100 mgr. pour 113, 105 pour 120. Donc il n'y a qu'une simple transsudation, il n'y a pas de décharge articulaire. D'autre part, si on étudie la formule cytologique de ces liquides articulaires, on trouve, mêlés à des cellules endothéliales et des lymphocytes, de nombreux polynucléaires neutrophiles. Ce sont eux qui accompagnent nécessairement le processus phlegmasique. Or ces polynucléaires neutrophiles sont particulièrement riches en oxydases et nucléases. Ces ferments pourront intervenir dans l'oxydation in situ des purines et dans la production et la cristallisation de l'acide urique.

En effet, dans le tophus, le dépôt d'acide urique est secondaire et tardif. Ce n'est que lentement que s'établit la surcharge en cristaux d'acide urique. Après la nécrose fibrinoïde du début, avec exsudation œdémateuse, il s'établit, en six à huit semaines, une solidification.

Ces faits permettent de démontrer que l'attaque de goutte est due à une hyperergie articulaire purinopexique. Le terrain héréditaire et, dans certains cas, une cause acquise, interviennent pour établir cette hyperergie, en créant un état de sensibilité ou même d'anaphylaxie. Dès lors ce sont les bases puriques qui vont se fixer sur la région articulaire. Sous l'action lente des oxydations tissulaires et leucocytaires, ces substances amorphes sont transformées en substances cristallines sous forme d'acide urique. L'absence de surcharge uratique au début et l'apparition tardive des cristaux en sont la preuve. De même cette manière de voir est confirmée par le fait qu'il est fréquent d'observer, pendant l'attaque de goutte aiguë, un abaissement et non une élévation de l'uricémie. L'uricémie baisse, parce que, à cette époque, l'organisme est dans l'incapacité de pousser l'uricogénie à son degré terminal.

Nous comprenons ainsi pourquoi la goutte n'est que rarement rencontrée dans les affections sanguines. Sous l'influence des différents facteurs que nous avons étudiés, l'acide urique augmente dans le sang. Mais le métabolisme des nucléoprotéines est normal dans les affections san-

guines. Il aboutit à la formation d'acide urique sans engendrer de fluxions goutteuses. Au contraire, dans la goutte existe un trouble du métabolisme portant avant tout sur les bases puriques. Selon l'expression de FIES-SINGER : Le goutteux est un uricémique, mais par surcroît, par débordement. Si son métabolisme se faisait sans encombre, son uricémie serait vraisemblablement beaucoup plus élevée. En somme son métabolisme n'est que partiellement satisfait ».

Dans les cas assez rares où la goutte est venue s'associer à une affection sanguine, le métabolisme des nucléoprotéines a subi un trouble analogue portant sur les bases puriques. La notion d'un terrain goutteux doit intervenir dans un certain nombre de cas. Dans d'autres cas, où aucun antécédent personnel ou familial n'a pu être trouvé, nous devons faire intervenir une cause occasionnelle déclanchante qui nous échappe encore actuellement.

VALEUR DE L'URICÉMIE COMME MOYEN D'INVESTIGATION

L'étude de l'uricémie au cours des affections sanguines nous conduira à nous demander quelle est la valeur de l'uricémie comme moyen d'investigation. Lorsque l'on admettait que l'hyperuricémie était la cause de la goutte, ce problème ne se posait pas. L'intérêt diagnostique était certain : l'uricémie permettait, par exemple, de rattacher à la goutte telle ou telle affection articulaire dont le diagnostic était hésitant. Mais la notion des hyperuricémies en dehors de la goutte doit nous faire envisager la question sous un angle différent.

En effet nous avons admis l'hypothèse selon laquelle la goutte était due à un métabolisme imparfait des bases puriques aboutissant, sur un terrain hyperergique, à une purinopexie articulaire, et que l'uricémie, résultant d'un métabolisme partiellement satisfait, est, non la cause, mais la conséquence de la goutte. Dès lors on peut considérer l'acide urique comme le produit mort de l'attaque de la goutte. L'uricémie, que ce soit dans la goutte ou en dehors d'elle, n'est que le reflet du métabolisme des nucléoprotéines. L'hyperuricémie n'est donc pas en rapport direct avec l'affection en jeu.

L'uricémie ne peut donc nous renseigner que sur la façon dont s'effectue le métabolisme des nucléoprotéines au cours d'une affection déterminée. Ce n'est qu'en tenant compte de l'affection en cause que l'on pourra interpréter les résultats trouvés.

Dans la goutte l'uricémie permettra, dans une certaine mesure, de suivre l'évolution de l'affection, voire même de juger une action thérapeutique. A elle seule l'uricémie ne peut avoir une valeur diagnostique.

Dans les affections sanguines, la signification de l'uricémie est différente selon la maladie en cause. Dans les leucémies, l'uricémie aura surtout comme intérêt de nous

renseigner sur l'intensité des processus de destruction leucocytaire. A ce titre elle pourra avoir un intérêt mineur pour apprécier l'action de la radiothérapie.

Dans les affections de la série rouge, nous avons vu qu'elle pouvait traduire, dans une certaine mesure, l'effort de réparation. Dans d'autres cas elle rend compte de la perturbation du fonctionnement de la moelle osseuse dont elle vient traduire le plus ou moins grand degré d'activité normale ou anormale.

Dans tous les cas, la valeur de l'uricémie comme moyen d'investigation n'est qu'une valeur indirecte. Elle est bien différente de la valeur de l'urée sanguine par exemple, qui, mises à part les azotémies extra-rénales, traduit directement la valeur fonctionnelle du rein.

Par contre, nous pouvons rapprocher la valeur de l'uricémie de celle de la cholestérolémie. En effet la signification de la cholestérolémie a passé par les mêmes étapes que celles de l'uricémie, dont elle se rapproche par bien des points.

CHAUFFARD avait groupé toute une série d'affections qui lui paraissaient en rapport plus ou moins direct avec un trouble du métabolisme du cholestérol. Il avait tenté de dégager ainsi un syndrome hypercholestérolique dans lequel il faisait entrer la lithiase biliaire, l'artériosclérose, l'hypertension artérielle, etc... Actuellement on ne peut ainsi grouper des syndromes aussi divers.

Nous n'avons point l'intention de voir en détail la physiopathologie de cholestérol. Mais nous voulons insister sur deux points qui offrent un rapport frappant avec ce qui se passe pour l'acide urique.

Le premier est celui des pleurésies à cholestérol. Certaines pleurésies tuberculeuses à évolution lente et torpide, d'étendue limitée, souvent hémorragiques, peuvent contenir jusqu'à 30 gr. pour 1.000 de cholestérol, alors que la cholestérolémie est normale. Dans ce cas, le cholestérol de l'épanchement ne peut que s'être formé sur place : il n'est pas d'origine sanguine. L'explication qu'en donne N. FIESSINGER est la suivante : les épanchements tuberculeux contiennent ordinairement beaucoup de lipases, les globules blancs qui ont apporté la lipase

dégénèrent et se transforment en vacuoles graisseuses. La lipase transforme les graisses neutres, libère les savons et de la glycérine, éléments facilement résorbés ou transformés et il ne reste que les lipoïdes et surtout le cholestérol. Nous voyons ainsi une formation de l'acide *in situ* de cholestérol absolument comparable à la formation de l'acide urique dans le tophus. Dans les deux cas les ferments leucocytaires jouent un rôle de premier plan.

Le deuxième point sur lequel nous voulons attirer l'attention est celui des calculs de cholestérol au cours de la lithiase biliaire. On sait que le cholestérol s'est déposé autour d'un noyau d'origine extravésiculaire et formé essentiellement de bilirubine. On pourrait admettre que cette précipitation est en rapport avec l'hypercholestérolémie de la lithiase. Mais la cholestérolémie des lithiasiques est variable, et l'explication est des plus complexes. GRIGAUT a montré que les sels biliaires étaient indispensables pour dissoudre le cholestérol. ASCHOFF et NEWMAN en apportent une démonstration brillante. Ils dosent régulièrement dans la bile vésiculaire le cholestérol et les sels

biliaires, établissant un rapport : $\frac{\text{sels biliaires}}{\text{cholestérol}}$; ce rapport à l'état normal oscille aux environs de 15,7. En cas de calculs pigmentaires, ce rapport reste normal, à 16, 3. Mais il s'abaisse considérablement à 5,9 en cas de calculs cholestéroliques mixtes et à 3,75 en cas de microlithes. Ce rapport diminue dans les calculs cholestéroliques en raison de l'abaissement considérable des sels biliaires par rapport au cholestérol.

On peut donc conclure que, dans la lithiase biliaire, quand il existe des calculs cholestéroliques, la bile contient moins de sels biliaires par rapport à la même quantité de cholestérol ; donc la lithiase biliaire est une insuffisance monofonctionnelle de la cellule hépatique.

L'hypercholestérolémie sanguine n'est pas la cause de la formation de calculs de cholestérol. Elle ne vient que traduire indirectement un trouble hépatique. Là encore l'analogie est grande avec ce qui se passe dans la goutte, où, comme nous l'avons vu, l'uricémie n'est que le reflet de troubles métaboliques complexes.

CONCLUSIONS

1^o Il est assez fréquent de rencontrer une augmentation de l'uricémie au cours des affections sanguines. Nous avons trouvé cette augmentation 8 fois sur 9 dans les leucémies et 7 fois sur 7 dans les ictères hémolytiques. Dans les anémies, l'hyperuricémie est moins fréquente (10 cas sur 21). Elle peut être retrouvée dans les polyglobulies (1 cas). Dans les leucocytoses au contraire cette augmentation de l'uricémie est beaucoup plus rare (2 cas sur 20).

2^o Trois mécanismes semblent surtout devoir être invoqués pour expliquer cette hyperuricémie : la leucocytolyse, la destruction des noyaux des normoblastes et l'activité anormale de la moelle. Selon l'affection en cause, il faut incriminer l'un ou l'autre de ces mécanismes.

3^o Si l'hyperuricémie est fréquente, il est beaucoup plus rare de voir des manifestations goutteuses venir s'associer aux manifestations sanguines. C'est surtout au cours des leucémies et des ictères hémolytiques que la goutte peut survenir.

4^o La rareté de la goutte par rapport à la fréquence de l'hyperuricémie dans les affections sanguines est un argument en faveur de la théorie selon laquelle l'uricémie n'est pas la cause de la goutte, mais peut être sa conséquence.

5^o L'hyperuricémie à elle seule ne peut donc avoir une valeur absolue pour le diagnostic des états goutteux. Mais l'uricémie nous renseigne sur le métabolisme des nucléoprotéines au cours de la goutte et de différentes affections, en particulier les affections sanguines. L'analogie est grande avec la valeur que l'on peut accorder à l'hypercholestérolémie comme moyen d'investigation.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI et LICHWITZ. — « Le rein des goutteux », *Congrès de la goutte et de l'acide urique*. Vittel, 1935, page 116.
- BEAUJARD. — « Radiothérapie de la leucémie myéloïde », *Journal médical français*, octobre 1922, page 437.
- BECKER. — « Therapie der Gegenwart », 1909, Zusammenhang zwischen Leukämie und Gicht.
- BECHOLD und ZIEGLER. — « Vorstudien über Gicht I », *Biochemische Zeitschrift*, XX, 1909, page 189.
- BOUCHARD. — *Maladies par ralentissement de la nutrition*, 1885, page 265.
- BRUGSCH et SCHITTENHEIM. — *Der Nukleinstoffwechsel und Seine Störungen*, 1 volume, Iéna, 1910.
- BRUNNER. — « Gicht und Leukämie », *Zeitschrift für klinische Medizin*, 124, 1932, page 700.
- BUELL. — « Studies of blood regeneration. Effect of haemorrhage on nitrogen metabolism. » *The Journal of Biological Chemistry*, volume 40, 1919, page 63.
- BURCHELL. — « A case of pernicious anemia with uric acid deposits in kidneys », *Canadian Medical Association Journal* XXXII, pp. 540-541, mai 1936.
- CECONI. — « Leucémie e gotta », *Minerva medica*, 13-20 janvier 1938.
- CHAUFFARD. — *La lithiase biliaire*, Masson et Cie, éditeurs.
- CHAUFFARD, LARAGUE et GRIGAUT. — Les lipoides en pathologie. *XIV^e Congrès français Med.*, Bruxelles, 1920.
- COTTI et BALESTRIERI. — « Ricerche sul metabolismo dell'acido urico in rapporto con l'attività eritropoietica nell'anemia perniciosa e nell'anemia ipocromia essenziale in corso di trattamento. » *Giornale di clinica medica*, XX, p. 486, 20 mai 1939.
- DAVIDSON and GULLAND. — *Pernicious anæmia*, London, 1930. pages 226 et 243.
- DAVIS. — Polycythemia vera (Vaquez-Osler Disease): Gout, angulation of the left ureter with beginning left hydropisis, *Journal of the American Medical Association*, XCII, 1929, page 1595.

- DEBRE, LAMY, SEE et Mme SCHRAMECK. — « La maladie hémolytique familiale. Étude de 25 cas personnels ». *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 15 mai 1936, pages 797-810.
- DUPUY et ENGEL. — « Sur un cas « d'ictère additionné », ictère hépatique au cours d'un ictère hémolytique », *Le Sang*, n° 1, 1937, p. 22.
- DYCE DUCKFORTH (Sir). — *Traité de la goutte*. Traduction française, Paris. 1892.
- EPPINGER. — *Die leberkrankheiten*, 1937, page 380.
- ERIKSON. — « A case of Vaquez disease », *Canadian Medical Association Journal*, VII, page 817, septembre 1917.
- ETEVE. — *Manifestations cutanées au cours de la leucémie myéloïde* Thèse, Paris, 1938.
- FIESSINGER. — *Les ferments des leucocytes*, Masson, 1927.
- FIESSINGER. — *Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme*, 1 volume, Masson, 1934.
- FIESSINGER. — « L'acide urique n'est pas la cause de la goutte », *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 18 mai 1943, tome 127, page 291.
- FIESSINGER et FAUVET. — « Le poumon leucémique », *La Presse Médicale*, n° 37, 29 avril 1941, page 449.
- FIESSINGER et ROUX. — « La goutte et l'uricémie des ictères hémolytiques familiaux », *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 24 juin 1941, tome 124, page 659.
- FIESSINGER, Mme LAURE, TIFFENEAU et DEPÉREZ. — « Sur un cas de chloromyélose ». *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 26 novembre 1943.
- FINE. — « The relation of gout to nephritis ». *Journal of American medical Association*, 1916, LXVI, n° 26, page 2.051.
- FITZ. — « Polycythemia », *Oxford Medical II*, 769, 1920.
- FOLIN AND DENIS. — Uric acid and Uréa in blood, *Journal of Biological Chemistry*, 1913, XIV.
- FOLIN AND DENIS. — « A new method for the determination of uric acid in blood », *Journal of biological Chemistry*, 1912-1913, volume XIII, page 469.
- GARROD. — *La goutte, sa nature, son traitement et le rhumatisme goutteux*, traduit par Ollivier, annoté par Charcot, Delahaye éditeur, Paris, 1867.
- GETTLER AND LINDEMAN. — « Blood chemistry of pernicious anemia », *Archives of Internal Medicine* 1920, XXVI, page 453.
- GIBSON AND HOWARD. — « Metabolic studies in pernicious anemia ». *Archives of internal medicine*, 1923, XXXII, p. 1.
- GIUZETTI. — Hämolytischer congenital er Ikterus. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*, III, 1912, page 15.
- GLUKMANN. — *Leukämie und Gicht*, Thèse, Berlin, 1910.

- GOLDSCHMIDT, PEPPER and PEARCE. — « Metabolism studies before and after splenectomy in congenital hæmolytic Icterus », *Archives of Internal Medicine*, XVI, 1915, page 437.
- GORDON SEARS. — « The occurrence of gout during the treatment of pernicious anemia », *The Lancet*, 7 janvier 1933.
- GUDZENT. — « Physikalisch-chemische und chemisch Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure in Lösungen. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, LX, 1909, page 25.
- GUDZENT. — *Gicht und rheumatismus*, 1 volume, Spingler, éditeur, Berlin, 1928.
- HASKINGS. — « The effect of transfusion of blood on the nitrogenous metabolism of dogs », *The Journal of Biological Chemistry* vol. III, 1907, page 121.
- HORBACZEWSKI. — Entstehung der Harnsäure in Säugetiorganismus. *Monat. F. Chem.* 1891, XII, page 221.
- ISAACS. — « Pathologic physiology of polycythemia vera », *Archives of Internal Medicine*, XXI, 1923, page 289.
- KAHN. — « Über den hämolytische Ikterus und seine Beeinflussung durch Splenectomie ». *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin*, 1913, XXX, page 326.
- KAHN and BARSKY. — « Studies of the chemistry of pernicious anemia ». *Archives of Internal medicine*, 1919, XXIII, page 334.
- KLEMPERER. — « Zur Pathologie und Therapie der Gicht », *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1895.
- KOHLER. — « Untersuchungen über die übersättigten Lösungen der Harnsäure und ihrer Salze », *Zeitschrift für klinische Medezine*, LXXVIII, 1913, page 205.
- KRAFKA. — « Endogenous uric acid and hematopoiesis, *Journal of Biological Chemistry*, 1929, LXXXIII, page 409 et 1930, LXXXVI, page 223.
- KUCHARSKI. — « De la pathogénie de l'ictère hémolytique d'après l'étude clinique avant et après splénectomie », *Polskie archiwum medycyny werynetrznef*, V, fas. 2, mai 1927, page 239.
- KUHNAU. — « Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Verhältnis der Harnsäureauscheidung », *Zeit. für klin. Medizine*, 1895.
- LAMBIE. — « A study of juvenile gout in a patient suffering from Chronic erythronoclastic anemia of obscure origin », *The Medical Journal of Australia*, XXVII, n° 16, 20 avril 1940, page 535.
- LEE VINCENT ET ROBERTSON. — « Immediate results of splenectomy in pernicious anemia. *Journal of the american medical Association*, 1915, LXV, page 216.
- LESCHKE. — « Hämolytischer Ikterus mid Gicht », *Medizinische Klinik*, XIII, 1922, page 896.
- LITCHWITZ. — « Bemerkungen zur der Mitteilung von Shade und Boden : Über die Anomalier der Harnsaurelöslichkeit (Kolloïdale Harnsäure) » *Zeitschrift für physiologische Chemie*, LXXXIV, 1913, page 416.

- LLEWELYN. — *La goutte* (traduction française), 1 volume, Alcan, éditeur, Paris, 1923.
- LORTAT-JACOB et SABAERANU. — « Deux observations d'ictère chronique familial avec splénomégalie », *Revue de médecine*, XXIV, 1904, page 810.
- MAC KELVY and ROSENBLOOM. — Metabolism study of a case of congenital hemolytic jaundice with splenomegaly », *Archives of Internal Medicine*, XV, 1915, page 227.
- MAGNUS LEWY. — « Ueber Gicht », *Zeitschrift für klinische Medizin*, XXXVI, 1899, page 353.
- MEULENGRACHT. — « Chronic hereditary hemolytic jaundice ». *Dawney's handbook of hematology*, III, 1938, page 2302.
- MINKOWSKI. — « Die Gicht », *Nothnagel'sche Pathologie und Therapie*, page 202.
- MOHR. — « Über regulierende und kompensierende Vorgänge und Stoffwechsel der anämischen », *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie*, II, 1905, page 435.
- OPSAHL. — « Hématopoïsis and endogenous uric acid », *Acta medica scandinavica*, CII, 1939, page 661.
- OWEN and ROBERTS. — « Acholuric jaundice and gout », *The British Medical Journal*, II, 1937, page 661.
- PARKES WEBER. — « Erythraemia with gout, migraine and intra cardiac thrombosis », *The Lancet*, 13 octobre 1934, page 808.
- PARKER. — « A case of splenic leukaemia complicated with gout and albuminaria », *British Medical Journal*, 1907, page 1170.
- PEPPER et AUSTIN. — « Metabolism studies before and after splenectomy in a case of pernicious anemia », *The archives of internal medicine*, XVIII, 1916, page 131.
- RANGIER. — « L'acide urique urinaire et l'urochrome », *Bulletin de la Société de chimie biologique*, XVII, mars 1935, N° 3.
- REIFENSTEIN. — « A case of erythremia, gout and subleukemic myelosis », *American Journal of the medical Science*, LXC VII 1939, page 215.
- RIDDLE. — « Blood regeneration during early remission », *Archives of internal medicine*, 1930, XLVI, page 417.
- RIDDLE et STURGIS. — « The endogenous uric acid metabolism in pernicious anemia », *Journal of clinical investigation*, VIII, 1903, page 193.
- ROSENQUIST. — « Über den enveinstoffwechsel bei der perniziösen Anämie », *Zeitschrift für Klinische Medizin*, LXIX, 1903, page 193.
- SCHNOLL. — « Sur la formation de l'acide urique dans la goutte et les causes de sa précipitation dans les tissus ». *Archives générales de la Médecine*, 27 septembre 1904.
- SHADE et BODEN. — « Antwort auf die Bemerkungen von Lichwitz betreffs der Abhandlung : über die anomalie der Harnsäure-hösllichkeit (Kolloïde Harnsäure) », *Zeitschrift für physiologische chemie*, LXXXVI, 1913, page 238.

- SILVERSTRINI. — « Splenomegalia mieloide aleucemica e gotta, *La Diagnosi*, XIV, 1934, page 35.
- SPENCE. — « Liver and pernicious anemia, *The Lancet*, 1927, II page 1026.
- SPITZER. — « Über den hentigen Stand der Pathogenese und Theorie der Gicht, *Deutsche Aertze-Zeitung*, 1900, fasc. 2.021, page 456.
- STICKER. — « Beitrag zur Pathologie und Therapie der Leukämie. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, 1888 XIV.
- STRAUSS. — « Diseases of the blood », in *Von Noorden's metabolism and practical medicine*, volume II, 1910, page 350.
- SYDENHAM. — *Tractatus de podagra et hydrope*, 1683. Traduction anglaise par Courie, *Selected works of Thomas Sydenham*.
- TILESTON et GRIFFIN. — « Chronic family jaundice », *The American Journal of the medical sciences*, CXXXIX, 1910, page 847.
- UMBER. — *Ernährung und toffwechselkrankheiten*, Berlin, 1925, 1 volume, chpitre VII, page 375.
- VAURY. — *Contribution à l'étude du foie dans la goutte. Ictère chronique simple et goutte*. Thèse, Paris, 1907.
- VINING AND THOMSON. — Gout and aleukaemic leukaemia in a boy aged five », *Archives of disease in childreod*, IX, 1934, page 277.
- VON SCHAFFT. — « Gicht beim säugling ». *Klinische Wochenschrift*, IX, 1930, page 2148.
- WEIL et GUILLAUMIN. — « Acide urique et perméabilité rénale », *Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 février 1932, page 319.
- WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN. — « Les cutiréactions aux vins chez les gouteux, » *Presse Médicale*, 28 octobre 1925, N° 86, page 1425.

Le Président de thèse,
N. FIESSINGER

Le Doyen,
BAUDOIN.

Le Recteur,
ROUSSY.

